DIE BEEINFLUSSUNG DES ISOTYPMUSTERS IMMUNDEFEKTER HÜHNER DURCH LEVAMISOL

FRIEDER STORANDT

1983

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. U. Lösch

DIE BEEINFLUSSUNG DES ISOTYPMUSTERS IMMUNDEFEKTER HÜHNER DURCH LEVAMISOL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
FRIEDER STORANDT
aus
Nußdorf/Inn

München 1983

Diese Arbeit wurde von der Deutschen
Forschungsgemeinschaft gefördert

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. G. Terplan
Referent:	Prof. Dr. U. Lösch
Korreferent:	Prof. Dr. P.A. Bachmann
Tag der Promotion:	25. Februar 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herstellung: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München

3.1.7. Adulte Kontrollhühner nach Behandlung mit Levamisol und HSA
3.1.8. Adulte Kontrollhühner nach Behandlung mit HSA
3.1.9. Junge Kontrollhühner nach Behandlung mit Levamisol und HSA
3.1.10. Chirurgisch bursektomierte Hühner nach Behandlung mit Levamisol und HSA
3.1.11. Chirurgisch bursektomierte Hühner nach Behandlung mit HSA
3.2. Verlauf der Serumimmunglobulin-Konzentrationen nach Levamisolgabe ohne Antigen
3.2.1. Serumimmunglobulin-Konzentrationen bei dysgammaglobulinämischen Hühnern
3.2.2. Serumimmunglobulin-Konzentrationen bei normogammaglobulinämischen Hühnern
3.2.3. Serumimmunglobulin-Konzentrationen bei adulten Kontrollhühnern
4. Diskussion
5. Zusammenfassung - Summary
6. Tabellarischer Anhang
7. Literaturverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Literatur
2. Material und Methoden
2.1. Tiermaterial
2.2. Immunmodulator
2.3. Antigen
2.4. Verabreichung und Dosierung
2.5. Serum
2.6. Antiseren
2.7. Immunelektrophorese
2.8. Einfache radiale Immundiffusion
2.9. Proteinbestimmung
2.10. ELISA
2.11. Chirurgische Bursektomie
2.12. Statistische Methoden
2.13. Versuchsablauf
3. Ergebnisse
3.1. Vergleichende Verlaufsuntersuchung der Serumimmunglobulin-Konzentrationen und der Antikörper-Titer nach kombinierter Levamisol-/HSA-Verabreichung bzw. nach HSA-Injektion ohne Levamisol zur Kontrolle
3.1.1. Dysgammaglobulinämische Hühner nach Levamisol-/HSA-Behandlung mit IgG-Antwort
3.1.2. Dysgammaglobulinämische Hühner nach Levamisol-/HSA-Behandlung ohne IgG-Antwort
3.1.3. Dysgammaglobulinämische Hühner nach Behandlung mit HSA
3.1.4. Dysgammaglobulinämische Hühner nach mehrmaliger Levamisol-Verabreichung
3.1.5. Normogammaglobulinämische Hühner nach Behandlung mit Levamisol und HSA
3.1.6. Normogammaglobulinämische Hühner nach Behandlung mit HSA

Abkürzungsverzeichnis

cvh	common variable hypogammaglobulinemia
ELISA	Enzyme-linked-immunosorbent assay
FcA	Freund's complete Adjuvans
HSA	Humanserumalbumin
Ig	Immunglobulin
MDP	N-acetyl-muramyl-L-alanyl-D-Isoglutamin
MHC	Major Histocompatibility Complex
PBS	phosphatgepufferte Kochsalzlösung
UM	Universität München

1. Einleitung und Literatur

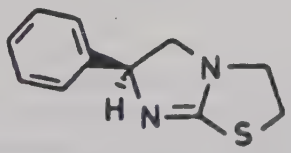
Als mögliche primäre Ursache der erblichen Dysgammaglobulinämie der UM-B19-Hühnerlinie (vormals B12; 19) kommen Abweichungen sowohl auf der T-Zellseite (z.B. ein verändertes T-Helfer- zu T-Suppressorzellverhältnis oder auch ein defekter T-Helferfaktor) als auch auf der B-Zellseite in Frage (41). Zu den möglichen primären B-Zell-Defekten zählen solche, die durch eine nicht voll funktionsfähige Bursa Fabricii, deren induktiver Einfluß zur Ausreifung der B_G-Zelle nötig ist, bewirkt werden (32, 37, 38). Weiterhin kommen Defekte der B-Zell-Rezeptoren in Frage, z.B. solcher, die für den Empfang der Signale von T-Helferzellen bei der antigenen Stimulierung zuständig sind. Liegt die Ursache des Defekts in diesem Bereich, so kann es sich allerdings zunächst nur um eine eingeschränkte und nicht um eine fehlende Funktion handeln, da ein anfänglicher IgG-Synthesepeak auftritt (41).
Daß es schon vor dem Abfall des IgG-Peaks zu Abweichungen in der Entwicklung des Immunsystems gekommen sein muß, zeigt sich daran, daß schon in der zweiten Lebenswoche die IgM- und auch die IgA-Werte signifikant über der Norm liegen (41).
Beim Vogel entwickeln sich während der Ontogenese in der Bursa Fabricii antigenunabhängig in bestimmter Sequenz B-Zellklone mit der gesamten Antikörpervielfalt (37, 44). Zeitlich aufeinanderfolgend entstehen Zellen, die zur IgM-, IgG- und IgA-Synthese befähigt sind (32, 37, 49). In dieser Reihenfolge verlassen die Zellen auch die Bursa und siedeln sich in der Peripherie an, bereit, nach Kontakt mit dem Antigen ihr spezifisches Immunglobulin zu synthetisieren (24, 31, 32).
Für die Differenzierung zu IgM-synthesefähigen B-Zellen scheint die Bursa nicht unbedingt notwendig zu

sein (7, 8, 21, 28, 38), wohl aber für die Differenzierung zu IgG- und IgA-Zellen (38, 49), wobei auch nachgewiesen ist, daß für die Reifung zu IgA-Zellen ein intakter Thymus nötig ist (52). IgM-tragende Zellen sind die Vorläufer sowohl für IgG- als auch für IgA-Zellen (24, 49).

Mit dem Verlassen der Bursa und der Ansiedlung in der Peripherie ist die klonale Entwicklung der B-Zellen abgeschlossen. Den letzten Reifungsschritt zu antikörperproduzierenden Plasmazellen setzt dann die klonale Selektion durch Antigene in Gang (31, 37). Vielfältige Interaktionen zwischen T- und B-Lymphozyten und Makrophagen sowie deren Produkten bestimmen Quantität und Isotyp der gebildeten Antikörper (10, 11, 16, 17, 30). Im Regelfall (T-abhängiges Antigen) ist für die Synthese von IgM ein Zusammenwirken von B-Zelle, Carrier-spezifischer T-Helferzelle und Makrophage nötig, für IgG und IgA muß jeweils eine zweite, isotypspezifische T-Helferfraktion mitwirken, die ihrerseits durch B-Zellen oder deren Produkte in Aktion gesetzt wird (36, 56, 62). Jede dieser Helferzellpopulationen steht wiederum im Gleichgewicht mit spezifischen T-Suppressorzellpopulationen (26), so daß im Normalfall eine geregelte Immunantwort zustande kommt, wobei die anfängliche IgM-Produktion durch die sich anschließende Synthese von IgG in einem negativen Rückkopplungsmechanismus abgeschaltet wird (6, 53). Teile dieses Schemas sind bis jetzt allerdings nur für den Säuger nachgewiesen.

Eine ähnliche erbliche Dysgammaglobulinämie wie sie bei der UM-B19-Hühnerlinie vorkommt, wurde von BENEDICT et al. beschrieben und mit dem klinischen Bild der "common variable hypogammaglobulinemia" (cvh) verglichen (4). Es wurde eine IgG-spezifische T-Suppressoraktivität nachgewiesen (9), aber auch eine Ab-

weichung in der Bursaentwicklung (9, 15). Bei der cvh und anderen beim Menschen vorkommenden Dys- und Agammaglobulinämien, von denen einige mehr oder weniger dem Bild der UM-B19-Dysgammaglobulinämie entsprechen, werden sowohl B-Zellreifungsdefekte als auch fehlende T-Zellhilfe bzw. überschießende T-Suppression gefunden. Auch hier sind die primären Defekte meist nicht bekannt (2, 25, 35, 51).
In diese Entwicklungsabläufe der B- und T-Zellinien kann mit sogenannten Immunmodulatoren eingegriffen werden, zu denen unter anderem auch die klassischen Adjuvantien gezählt werden können. FcA führt bei dysgammaglobulinämischen Vertretern der UM-B19-Linie zu einer verstärkten Synthese von IgM- und IgA-Antikörpern gegen ein gleichzeitig verabreichtes Antigen, sowie mit und ohne Antigen zu einer weiteren starken Erhöhung der Serum-IgM-Immunglobulinspiegel (20, 34, 42). FcA induziert nicht die Synthese von IgG bei dysgammaglobulinämischen Hühnern, trotz einer Vielfalt von Angriffspunkten im immunologischen Netzwerk (63). Der Hauptangriffspunkt von FcA soll in einer Verstärkung der T-Zellhilfe liegen (1, 57).



Levamisol

Die für Levamisol, das linksdrehende Enantiomer von Tetramisol (s. Abb.), beschriebenen Eigenschaften scheinen geeignet, um damit einen Versuch eines regulierenden Eingriffs auf seiten des T-Zellsystems zu unter-

nehmen. Levamisol - ursprünglich als Anthelmintikum entwickelt - wird als Immunmodulator mit thymosinähnlicher Eigenschaft beschrieben (22, 55, 60). Effektorfunktionen peripherer T-Lymphozyten (und Phagozyten) werden im Fall eines Ungleichgewichts oder einer Unterfunktion "normalisiert", es kommt zur Einstellung des Gleichgewichts zwischen T-Helfer- und Suppressorzellen (22). GOLDSTEIN zieht die Möglichkeit in Betracht, daß Levamisol und Thymosin ihre Wirkung auf übergeordnete T-Regulatorzellen ausüben (22). NEVEU (48) schlägt als Vermittler für die Einstellung einer T-Helfer-T-Suppressor-Homöostase aufgrund experimenteller Daten (47) die Makrophagen vor.
Bei jungen Tieren kommt es nach Levamisolverabreichungen zur beschleunigten Reifung des Immunsystems, bei nackten und thymektomierten Mäusen werden T-Zell-Oberflächenantigene induziert, und es kommt zur vermehrten IgG-Plaquebildung mit Schafserythrozyten (SRBC; 54, 55). Die Antikörperbildungsfähigkeit von immunsupprimierten Truthähnen wird durch Levamisol erhöht (49, 50). In der klinischen Anwendung zeigt Levamisol Wirksamkeit bei chronisch wiederkehrenden Infektionen, Immundefizienzen, Neoplasien (60). Die Levamisolwirkung wird durch einen Serumfaktor vermittelt, der auf die Verabreichung hin gebildet wird (54). Bei therapeutischen Dosen werden die Immunfunktionen nur bis zum normalen Wert restauriert, darüberhinaus findet im Gegensatz zu den Adjuvantien wie FcA in der Regel keine Stimulation statt (22, 60). Beim Huhn wird auch eine Erhöhung der normalen IgM- und IgG-Antikörperantwort beschrieben (61). Nicht alle immundefizienten Individuen der getesteten Spezies reagieren auf Levamisol, eine Abhängigkeit des Reaktionsvermögens von Geschlecht, Alter und nicht-MHC-gekoppelten genetischen Faktoren wurde gefunden (54).

Beim Vogel kann die Entwicklung in der B-Zellreihe durch Exstirpation der Bursa abrupt unterbrochen werden. Bei perinataler chirurgischer Bursektomie wird - sofern der Zeitpunkt gewählt wird, zu dem B_M-Zellen im Gegensatz zu den B_G-Zellen bereits in die Peripherie gewandert sind - ein Zustand erreicht, der phänotypisch der erblichen Dysgammaglobulinämie gleicht: Die IgG-Spiegel sind stark erniedrigt, die IgM-Konzentrationen mehr oder weniger erhöht (18, 33). Sekundär entwickeln sich bei bursektomierten Tieren auch isotypspezifische Suppressorzellen (5). Weil hierbei die primäre Ursache des Immundefekts bekannt ist, ist eine vergleichende Untersuchung der Levamisolwirkung auf Immunglobulinspiegel und Antikörpersynthese bei genuin dysgammaglobulinämischen und bursektomierten Tieren von Interesse.
Veranlassung für die durchgeführten Untersuchungen gaben folgende Fragestellungen:

1. Kann Levamisol bei UM-B19-Hühnern zu einer Rekonstitution der Immunglobulin-G-Synthese führen, d.h. bedeutet der Abbruch der anfänglichen IgG-Synthese eine Auslöschung oder lediglich eine - reversible - Abschaltung von B_G-Zellen?

2. Ist die erhöhte Serum-IgM-Konzentration auf eine fehlende negative Rückkopplung über IgG zurückzuführen? Gehen diese IgM-Werte nach einer eventuellen Rekonstituierung der IgG-Synthese auf Normalwerte zurück?

3. Kann aus einem Vergleich der Levamisol-Wirkung auf genuin dysgammaglobulinämische und auf bursektomierte Tiere Aufschluß über die Defektursachen bei UM-B19-Hühnern gewonnen werden?

2. Material und Methoden

2.1. Tiermaterial

2.1.1. Dysgammaglobulinämische und normogammaglobulinämische Hühner

Diese Versuchstiere entstammen einer im Hause entwickelten, bezüglich des Haupthistokompatibilitätslocus homozygoten Hühnerlinie (19). Nach dem Serumimmunglobulinmuster unterscheidet man:

A) permanent dysgammaglobulinämische Tiere mit sehr niedrigem bzw. nicht nachweisbarem IgG-Spiegel bei erhöhten IgM- und IgA-Werten

B) normogammaglobulinämische Tiere mit IgG- und IgM-Konzentrationen im Bereich der Norm und leicht erhöhten IgA-Gehalten.

2.1.2. Kontrollhühner

Als Kontrollhühner wurden immunologisch unauffällige Leghornhühner verwendet, die nicht der oben erwähnten Linie entstammen.

2.1.3. Bebrütete Eier

Zur chirurgischen Bursektomie wurden Bruteier von HNL-[1] Hühnern verwendet.

2.1.4. Alter und Haltung der Tiere

Das Alter betrug bei Versuchsbeginn in der Regel über 6 Monate. Lediglich die bursektomierten Tiere sowie eine entsprechende Kontrollgruppe mußten wegen der geringeren Lebenserwartung der ersteren infolge der geschwächten Immunabwehr mit 5-10 Wochen in den Versuch einbezogen werden.

Die Haltung erfolgte auf Gitterrosten. Handelsübliches Junghennenalleinfutter und Wasser standen ad libitum zur Verfügung.

1) HEISDORF-NELSON-LOHMANN (HNL)-Legerasse

2.2. Immunmodulator

Zur Immunmodulation wurde Levamisol der Fa. Calbiochem-Behring, La Jolla, verwendet.

2.3. Antigen

Als Antigen diente Humanserumalbumin (HSA) (Human Albumin, Behringwerke AG, Marburg/Lahn)

2.4. Verabreichung und Dosierung

HSA wurde den Tieren in einer Dosierung von 40 mg/kg Körpergewicht, gelöst in 0,9%iger steriler Kochsalzlösung intravenös in die Flügelvene injiziert. Die Verabreichung von Levamisol erfolgte auf dieselbe Weise, jedoch wurden zwei verschiedene Konzentrationen unterschiedlichen Tiergruppen injiziert: 0,25 mg/kg Körpergewicht bzw. 2,5 mg/kg. Geboostert wurde eine Gruppe im Abstand von jeweils 3 Tagen sechsmal mit der niedrigen Levamisoldosis ohne Antigen.

2.5. Serum

Blut wurde aus der Flügelvene entnommen und in Glasröhrchen gefüllt. Die Proben wurden bei 37°C 45 Min. lang inkubiert und anschließend über Nacht bei +4°C aufbewahrt. Das Serum wurde durch zweimaliges Zentrifugieren bei 2000 Umdrehungen/Min. gewonnen und bis zur Auswertung bei -20°C tiefgefroren.

2.6. Antiseren

Die Anti-Hühner-Immunglobulin-Seren wurden durch Immunisierung von Kaninchen bzw. Ziegen gewonnen. Immunisiert wurde mit gereinigtem IgG und IgM-Isolaten[1] bzw. IgM-reichem Serum dysgammaglobulinämischer Hühner und mit Gallenextrakten (zur Produktion von Anti-IgA-Serum).

[1] von I. Schranner freundlicherweise zur Verfügung gestellt

Die Absättigung erfolgte mit

- nahezu IgG-freiem Serum dysgammaglobulinämischer Hühner und mit Serum agammaglobulinämischer Küken (39) für Anti-IgG
- Eintagskükenserum und Serum agammaglobulinämischer Küken für Anti-IgM
- Eintagskükenserum und Gallenextrakt von Eintagsküken für Anti-IgA.

Die Spezifität der Antiseren wurde in der Immunelektrophorese geprüft; es verblieb eine reine H-Kettenaktivität (Anti-γ-, Anti-μ-, Anti-α-).

2.7. Immunelektrophorese

Die Immunelektrophorese in der Modifikation nach SCHEIDEGGER (59) wurde zur schnellen Beurteilung des Absättigungsgrades bei der Antiserumgewinnung und des Immunstatus bei chirurgisch bursektomierten Küken durchgeführt.

2.8. Einfache radiale Immundiffusion

Zur Bestimmung der Serum-Immunglobulin-Konzentrationen wurde die "Einfache radiale Immundiffusion" nach MANCINI et al. (45) durchgeführt, teilweise modifiziert in der von WANKE (64) beschriebenen Weise.

2.9. Proteinbestimmung

Die Bestimmung der Proteinkonzentrationen der Standardlösungen für die Immundiffusion erfolgte nach der von LOWRY et al. (43) beschriebenen Methode.

2.10. ELISA

a) Durchführung

Die isotypspezifische Bestimmung der Anti-HSA-Antikörper wurde mittels "Enzyme-linked-immuno-

sorbent assay" (ELISA) nach ENGVALL und PERLMANN 1971 (14) durchgeführt. Micro-ELISA-Platten der Firma Dynatech (Dynatech, Nürtingen) wurden mit 200 µl/Kavität einer HSA-Lösung der Konzentration 100 µg/ml in Na-Carbonatpuffer[1] 3 Stunden bei 37°C und anschließend über Nacht bei +4°C beschichtet. Zur Entfernung des nicht gebundenen Humanserumalbumins wurden die Platten dreimal mit einer PBS-Tween-Lösung (0,05% Tween 20) gewaschen. Dann wurden in die Kavitäten der Reihen 3-12 je 50 µl PBS-Tween vorpipettiert, in die der Reihe 2 je 90 µl. In die Reihe 2 wurden dann je 10 µl der zu untersuchenden Serumproben pipettiert. Bei jeder Bestimmung wurde eine Positivkontrolle mitgeführt, als Negativkontrolle diente jeweils die Serumprobe vor HSA-Injektion (0-Serum). Mit Hilfe eines Takatsy-Mikrotitrators wurde eine geometrische 1:2-Verdünnungsreihe hergestellt. Nach Fertigstellung der Verdünnungsreihen wurden die Platten 1 1/2 Stunden rotierend bei 37°C inkubiert (Bindung der Anti-HSA-Antikörper an HSA). Nicht gebundene Serumbestandteile wurden durch dreimaliges Waschen mit PBS-Tween entfernt. Anschließend wurden alle Kavitäten mit 100 µl eines Anti-Hühner-Immunglobulin-Enzymkonjugats beschickt.

Zur Herstellung dieser Konjugate wurden zunächst die unter 2.6. beschriebenen, H-kettenspezifischen Antiseren von Kaninchen (Anti-IgG, Anti-IgM, Anti-IgA) zur Entfernung aller antikörperfremden Bestandteile durch Affinitätschromatographie mit Sepharose-gebundenem (BrCN-aktivierte Sepharose der Fa. Pharmacia, Freiburg) IgG[2], IgM[3] und IgA[3] gereinigt. Die weiteren Schritte der Konjugat-

[1] Na-Carbonatpuffer: 0,1 N, pH 9,6, 0,02% Na-Azid
[2] Hühner-IgG Fa. Paesel
[3] von I. Schranner zur Verfügung gestellt

herstellung wurden, wie bei ENGVALL und PERLMANN (14) beschrieben, durchgeführt. Als Enzympartner diente alkalische Phosphatase der Fa. Serva, Heidelberg, mit ca. 350 U/mg Protein. Die Konjugate wurden in einer Verdünnung von 1:200 eingesetzt.

Nach einer weiteren neunzigminütigen Inkubation bei 37°C unter Rotation und erneutem dreimaligen Waschen mit PBS-Tween wurden je 200 µl einer Lösung von 2 mg p-Nitrophenylphosphat (Fa. Serva, Heidelberg) in 1:10 verdünntem AMP-Puffer (2-Amino-2-methyl-1-propanol-Puffer) der Fa. Sigma, München, in alle Kavitäten einpipettiert. Die Reaktion wurde nach 15 Min. mit 50 µl einer 1-normalen Natronlauge gestoppt. Die Extinktionen in den einzelnen Kavitäten wurden mit einem automatischen Photometer (Multiscan, Fa. Flow, Meckenheim) bei 405 nm gemessen. Die Extinktion in den Kavitäten der Reihe 1 (nicht umgesetzte Substratlösung) diente der Nullpunkt-Einstellung des Geräts.

b) Auswertung der Ergebnisse

Als Titer wurde diejenige Verdünnungsstufe angegeben, bei der mit Anti-IgG- bzw. Anti-IgM-Konjugat eine Extinktion von 0,1, mit Anti-IgA-Konjugat von 0,04 gemessen wurde. Ausgedrückt wurde dieser Titer als negativer Logarithmus zur Basis 2 der betreffenden Verdünnungsstufe. Die gewählten Extinktionswerte für den Endtiter lagen im linearen Bereich der Eichkurven und waren noch als eindeutig positiv zu bewerten. Die Eichkurven wurden durch 5-fache parallele Ausführung einer Verdünnungsreihe von affinitätsgereinigten Anti-HSA-Antikörpern vom IgG- (aus immunisierten Kontrollhühnern), IgM- und

IgA-Typ (aus immunisierten dysgammaglobulinämischen Hühnern), die nach der Reinigung und Proteinbestimmung (einfache radiale Immundiffusion) in ein antikörperfreies Hühnerserum gegeben wurden (=Positivkontrolle), erstellt. Die Verdünnungen wurden ebenfalls mit Negativ-Serum durchgeführt. Verschiebungen, die sich durch Temperaturschwankungen und andere Störfaktoren des Systems ergaben, konnten anhand der jeweils mitgelaufenen, mehrfach aufgetragenen Positivkontrolle erkannt und durch entsprechende Korrektur der Eichkurven ausgeglichen werden.

2.11. Chirurgische Bursektomie

Die chirurgische Exstirpation der Bursa Fabricii wurde am 19. Tag der Bebrütung durchgeführt. Durch Schieren der Eier wurde jeweils eine blutgefäßarme Stelle aufgesucht und in diesem Bereich nach Desinfektion mittels einer Skalpellklinge ein Loch von ca. 1,5 cm Durchmesser ausgestanzt; die Chorioallantoismembran wurde mit einer Schere durchtrennt und zur Seite geklappt. Nach entsprechender Drehung des Embryos mit Pinzetten entfernte man die Federn im Bereich der Kloake und konnte die Bursa nach einem kleinen Längsschnitt dorsal der Kloake freipräparieren und exstirpieren. Eventuelle Bursareste wurden durch Kauterisierung verödet. Anschließend wurden die Wundflächen mit Gewebekleber (Histoacryl, Fa. Braun, Melsungen) aneinander fixiert, das Loch in der Eischale mit Parafilm verschlossen und das Ei weiter bebrütet. Die Schlupfrate der so operierten Küken betrug ca. 30%.

2.12. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen

zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben bzw. des U-Tests von Wilcoxon, Mann und Whitney zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben durchgeführt, wie bei SACHS (58) beschrieben.

2.13. Versuchsablauf

Bei allen Tieren wurde unmittelbar vor der ersten Injektion sowie am 5., 7. und 9. Tag danach Blut genommen. Von da an erfolgten weitere Blutentnahmen in wöchentlichem Abstand bis mindestens zum 28., in der Regel bis zum 56. Tag nach der Injektion. Unterschiedliche Probenzahlen ergaben sich durch Todesfälle, insbesondere bei den operierten Tieren, sowie durch Gelieren von Seren.
Nach Möglichkeit wurden alle Proben einer Versuchsgruppe in einem Arbeitsgang untersucht.

3. Ergebnisse

Die Abbildungen zeigen den Verlauf der Serumimmunglobulin-Konzentrationen (IgG, IgM, IgA; Mittelwerte $\bar{x}$) und der Anti-HSA-Titer, letztere ausgedrückt als negativer Logarithmus zur Basis 2 der entsprechenden Verdünnungsstufe ($-\log_2 \bar{x}$) mit eingetragenen Standardabweichungen.
Da die Ergebnisse hinsichtlich der Dosierungen keine Unterschiede ergaben, wurden entsprechende mit unterschiedlichen Levamisol-Dosen behandelte Tiergruppen zusammengefaßt.
Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Tierzahlen sind den Tabellen im Anhang zu entnehmen.

3.1. Vergleichende Verlaufsuntersuchung der Serumimmunglobulin-Konzentrationen und der Antikörper-Titer nach kombinierter Levamisol-/HSA-Verabreichung bzw. nach HSA-Injektion ohne Levamisol zur Kontrolle

3.1.1. Dysgammaglobulinämische Hühner mit IgG-Antwort nach Behandlung mit Levamisol und HSA

3.1.1.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 1)

In dieser Gruppe ist ein signifikanter Anstieg der Serum-IgG-Konzentrationen vom Versuchsbeginn bis zum 7. Tag danach zu beobachten. Die Steigerung beträgt 3857 Prozent vom Ausgangswert. In der Folgezeit fallen die IgG-Spiegel wieder, sind jedoch am 35. Tag nach der Injektion noch deutlich höher als am Tag 0. Die Einzeltiere zeigen einen recht unterschiedlichen IgG-Verlauf (siehe Abb. 26). Bei einigen Tieren steigt der Serum-IgG-Spiegel nur sehr wenig, erreicht am 14. Tag den Höhepunkt und fällt langsam wie-

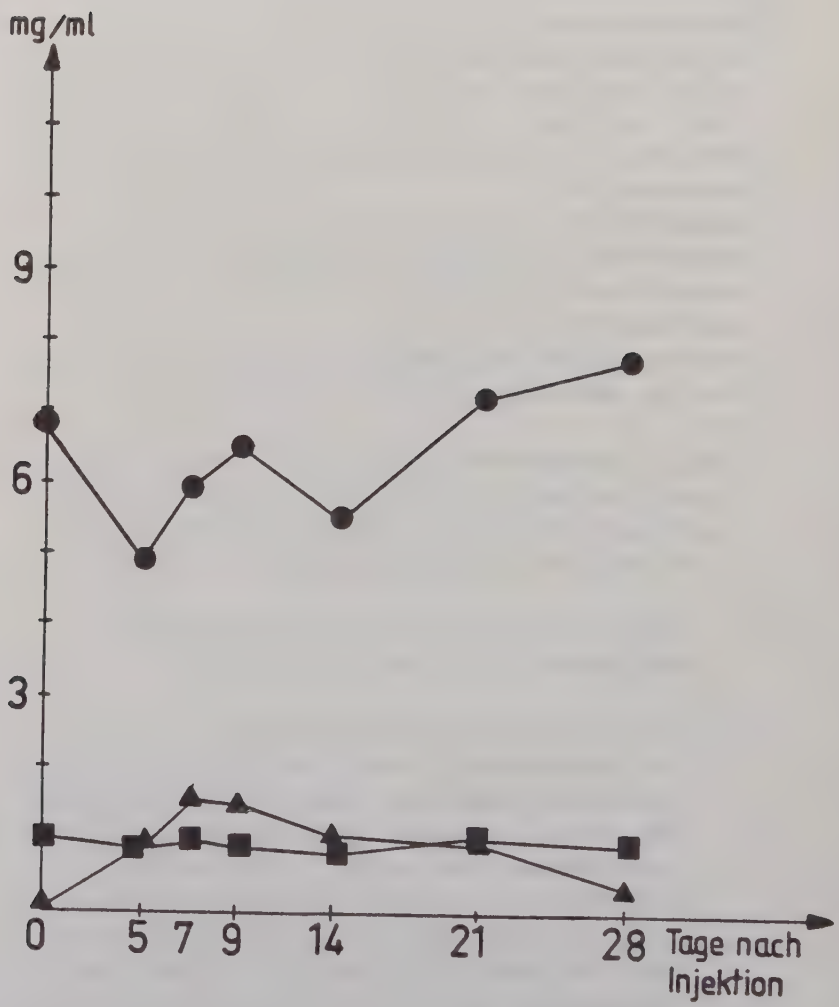


Abb.1 Serumimmunglobulin- Konzentrationen(mg/ml) bei dysgammaglobulinämischen Hühnern mit IgG- Antwort nach Behandlung mit Levamisol und HSA

IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

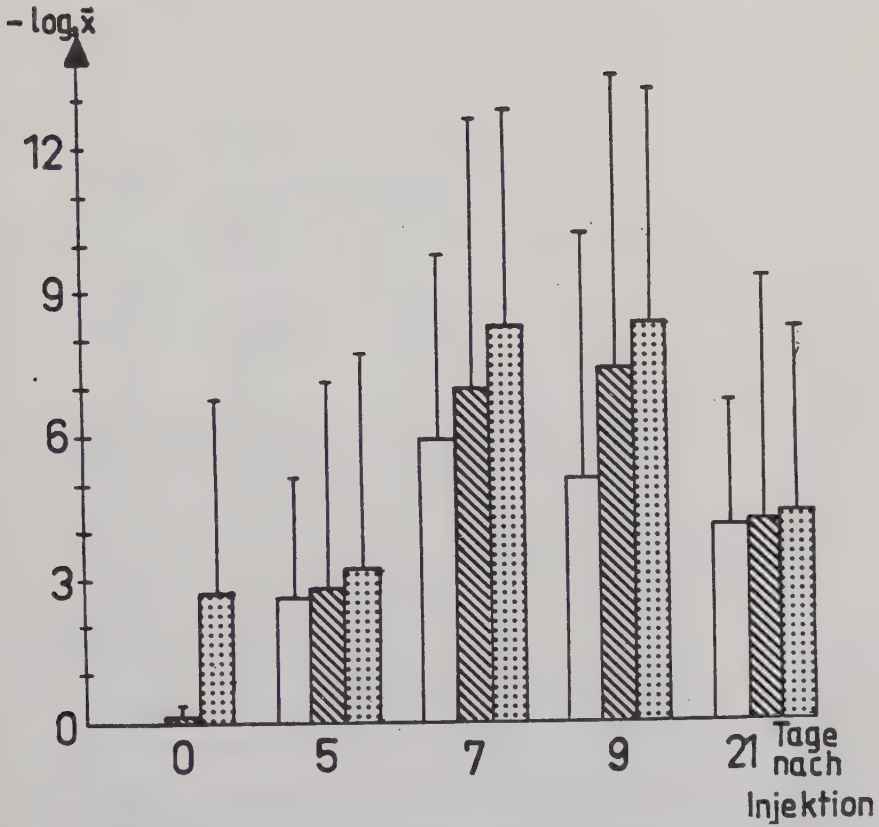


Abb.2 Anti- HSA- Titer ($-\log_2 \bar{x}$) dysgammaglobulinämischer Hühner mit IgG- Antwort nach Behandlung mit Levamisol und HSA

IgG- Titer IgM- Titer IgA- Titer

der ab, bei anderen ist schon am 5. bzw. 7. Tag der Höhepunkt erreicht, worauf die Werte sehr rasch absinken. Bei dem Huhn mit dem höchsten IgG-Anstieg (Nr. 1421) war bereits am 35. Tag in der Immundiffusion kein IgG mehr nachweisbar (0.01 mg/ml). Bei 4 Tieren ist auch am 63. Tag die Serum-IgG-Konzentration noch deutlich erhöht. Ein Huhn (Nr. 1427) zeigt am 14. Tag einen IgG-Peak; darauf erfolgt ein Rückgang bis zum 42. Tag, dann ein erneuter kontinuierlicher Anstieg. Vier Monate nach Versuchsbeginn wurde bei diesem Tier eine Serum-IgG-Konzentration von 4 mg/ml festgestellt.
Vom Versuchsbeginn bis zum 5. Tag zeigen die IgM-Konzentrationen einen kurzen, raschen Abfall. Gleichzeitig mit dem Fallen der IgG-Konzentrationen steigen die IgM-Spiegel vom 14. bis zum 42. Tag wieder an. Diese Veränderungen sind nicht signifikant, fehlen jedoch bei den Kontrolltieren. Beim Huhn Nr. 1421, das den höchsten IgG-Peak zeigt, bleiben während des IgG-Anstiegs die IgM- und IgA-Gehalte unbeeinflußt. Beim raschen Abfallen des Serum-IgG-Spiegels aber steigen sowohl die IgM- als auch die IgA-Konzentration stark an.
Die IgA-Konzentrationen der übrigen Tiere werden im Mittel nicht wesentlich beeinflußt.

3.1.1.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 2)
Alle Tiere dieser Gruppe bilden Anti-HSA-Antikörper der IgG-Klasse. Der Gipfel wird am 7. Tag erreicht. Die IgM- und IgA-Titer steigen bis zum 9. Tag deutlich und fallen von diesem Zeitpunkt an wieder. Die IgA-Antikörpertiter übersteigen beträchtlich die von der entsprechenden Kontroll-

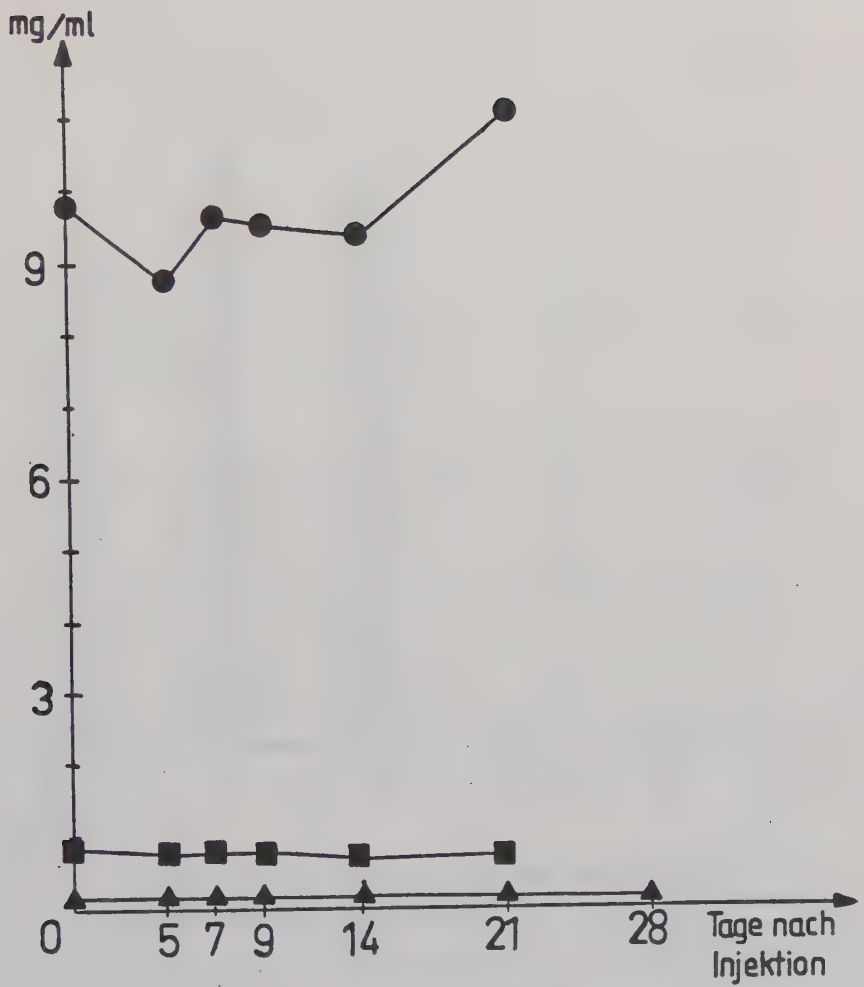


Abb.3 Serumimmunglobulin- Konzentrationen dysgammaglobulinämischer Hühner ohne IgG- Antwort nach Behandlung mit Levamisol und HSA

IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

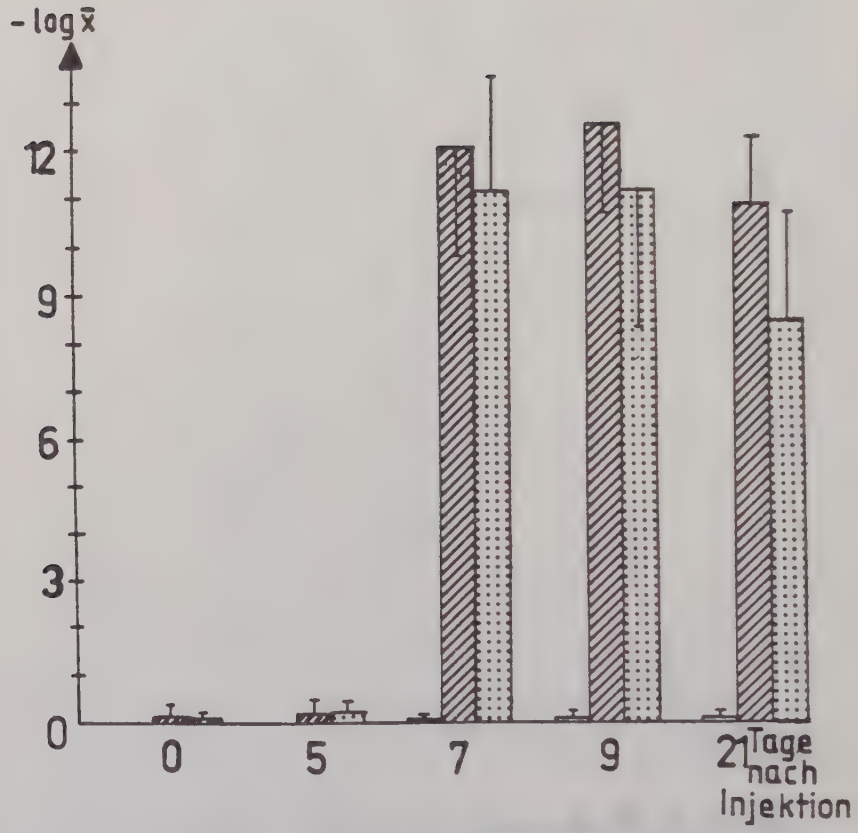


Abb.4 Anti- HSA- Titer ($-\log_2 \bar{x}$) dysgammaglobulinämischer Hühner ohne IgG- Antwort nach Behandlung mit Levamisol und HSA

IgG- Titer IgM- Titer IgA- Titer

gruppe (mit Levamisol und HSA behandelt, Abb. 11) gebildete Antikörpermenge. Am 21. Tag ist dieser Niveauunterschied signifikant. Die IgM-Antikörpertiter dagegen liegen vom 5. bis zum 9. Tag unter den entsprechenden Kontrolltitern; diese Differenz ist am 5. Tag signifikant. Ein dem hohen Antikörpertiter entsprechender Anstieg der Serum-IgA-Konzentrationen war nicht festzustellen.
Das Tier Nr. 1427, welches den längsten Serum-IgG-Anstieg aufweist, bildet die meisten IgG-Antikörper in dieser Gruppe.

3.1.2. Dysgammaglobulinämische Hühner ohne IgG-Antwort nach Behandlung mit Levamisol und HSA

3.1.2.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 3)
Bei diesen Tieren bleiben die IgG-Konzentrationen unbeeinflußt. Die im Vergleich zur Gruppe mit IgG-Antwort höher liegenden IgM-Werte zeigen einen ähnlichen Verlauf, nämlich nach anfänglichem Absinken vom Tag 0 bis zum 5. Tag einen Anstieg ab dem 14. Tag nach der Injektion. Die IgA-Gehalte bleiben nahezu unverändert.

3.1.2.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 4)
Eine sehr geringfügige Produktion von IgG-Antikörpern bei einzelnen Tieren ist gerade noch meßbar. Der Anteil am Gesamttiter ist jedoch unerheblich.
In dieser Gruppe werden die höchsten IgM- und IgA-Titer aller behandelten Versuchstiere gebildet. Die IgM-Antikörper erreichen wie bei der Gruppe dysgammaglobulinämischer Hühner mit IgG-Antwort am 9. Tag den Höchststand und fallen

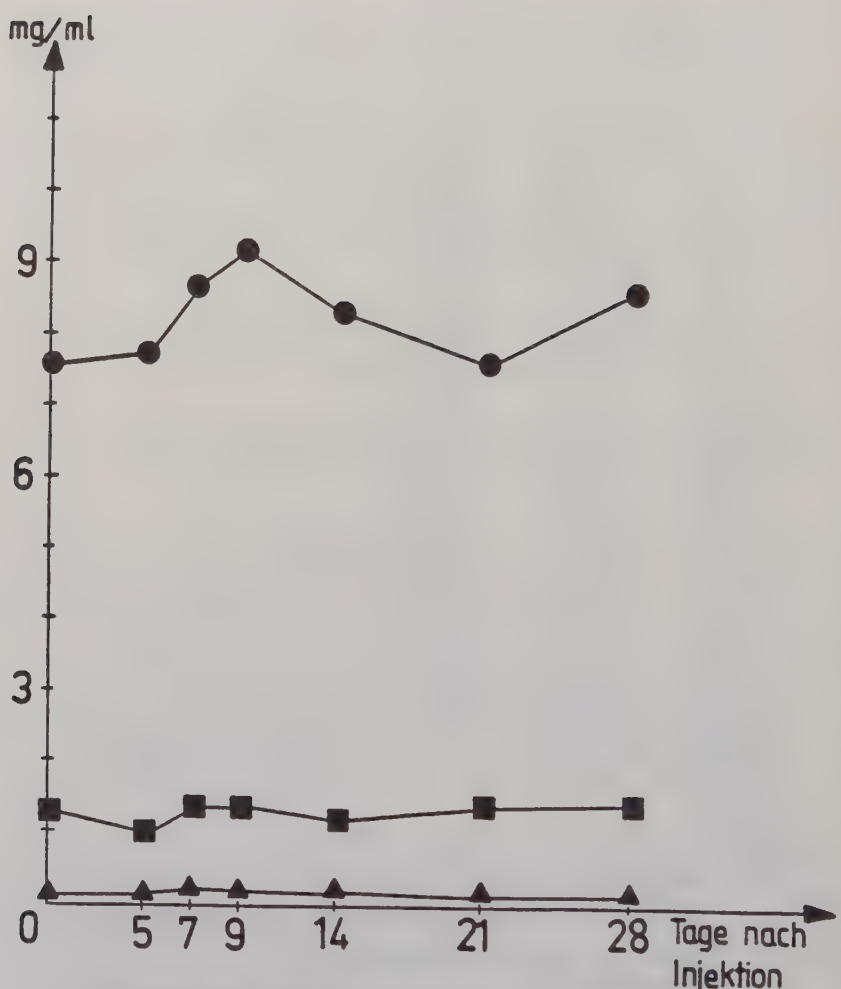


Abb.5 Serumimmunglobulin- Konzentrationen (mg/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner nach Behandlung mit HSA

IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

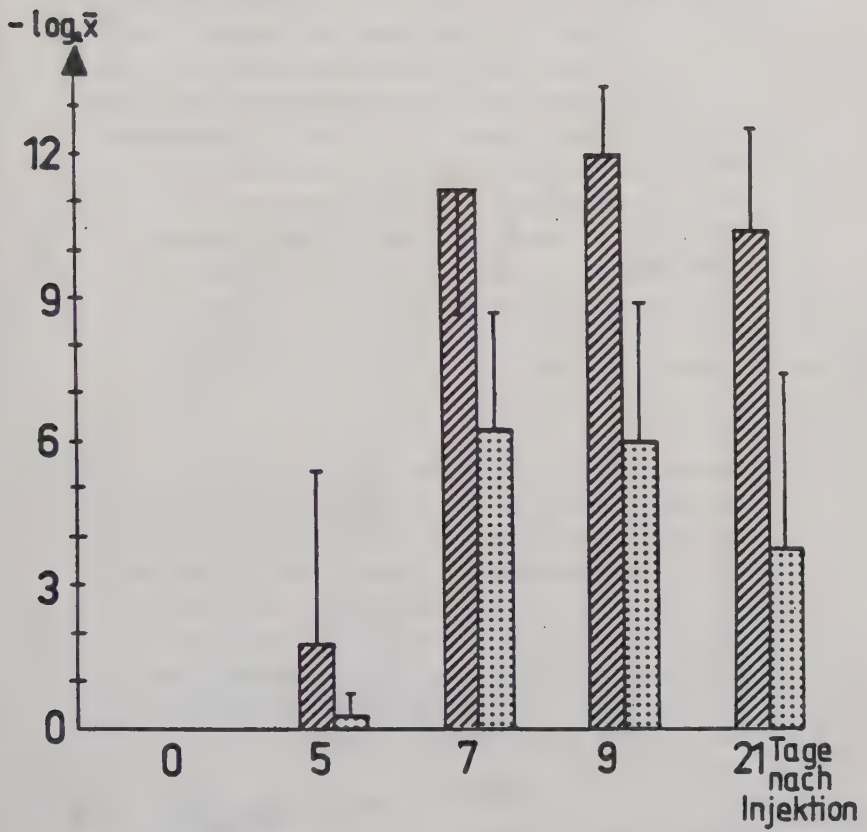


Abb.6 Anti- HSA- Titer ($-\log_2 \bar{x}$) dysgammaglobulinämischer Hühner nach Behandlung mit HSA

IgG- Titer IgM- Titer IgA- Titer

dann wieder ab. Ein deutlicher Anstieg erfolgt aber erst ab dem 7. Tag, d.h. um zwei Tage verzögert im Vergleich zur genannten Gruppe. Diese unterschiedliche IgM-Antikörperbildung am 5. Tag ist signifikant. Die IgM-Antikörperproduktion am 7. und 9. Tag hingegen ist um ca. 5 Titerstufen höher als bei der Gruppe mit IgG-Antwort.
Die IgA-Antikörper erreichen ebenfalls am 9. Tag ihren Höchststand; bei diesem Isotyp werden um 3 Titereinheiten mehr Antikörper gebildet als bei der Vergleichsgruppe mit IgG-Antwort.

3.1.3. Dysgammaglobulinämische Hühner, nur mit HSA behandelt

3.1.3.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 5)
Die IgG-Konzentrationen werden nicht beeinflußt. Im IgA-Verlauf zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Schwankungen. Lediglich die IgM-Gehalte verändern sich ähnlich wie bei den zuvor beschriebenen Gruppen, jedoch fehlt das anfängliche Absinken der Werte; vielmehr erfolgt ein Anstieg bis zum 9. Tag, darauf ein Abfallen bis zum 21. Tag und schließlich nochmals ein Ansteigen.

3.1.3.2. Anti-HSA-Titer (Abb. 6)
IgG-Antikörper sind nicht nachweisbar.
Der Verlauf der IgM-Titer ist ähnlich wie bei der beschriebenen Gruppe dysgammaglobulinämischer Hühner ohne IgG-Anstieg, auch die IgM-Antikörpermengen entsprechen einander.
Die IgA-Antikörperbildung aber ist noch geringer als bei der Gruppe dysgammaglobulinämischer Hühner mit IgG-Antwort und um 5 Titerstufen geringer

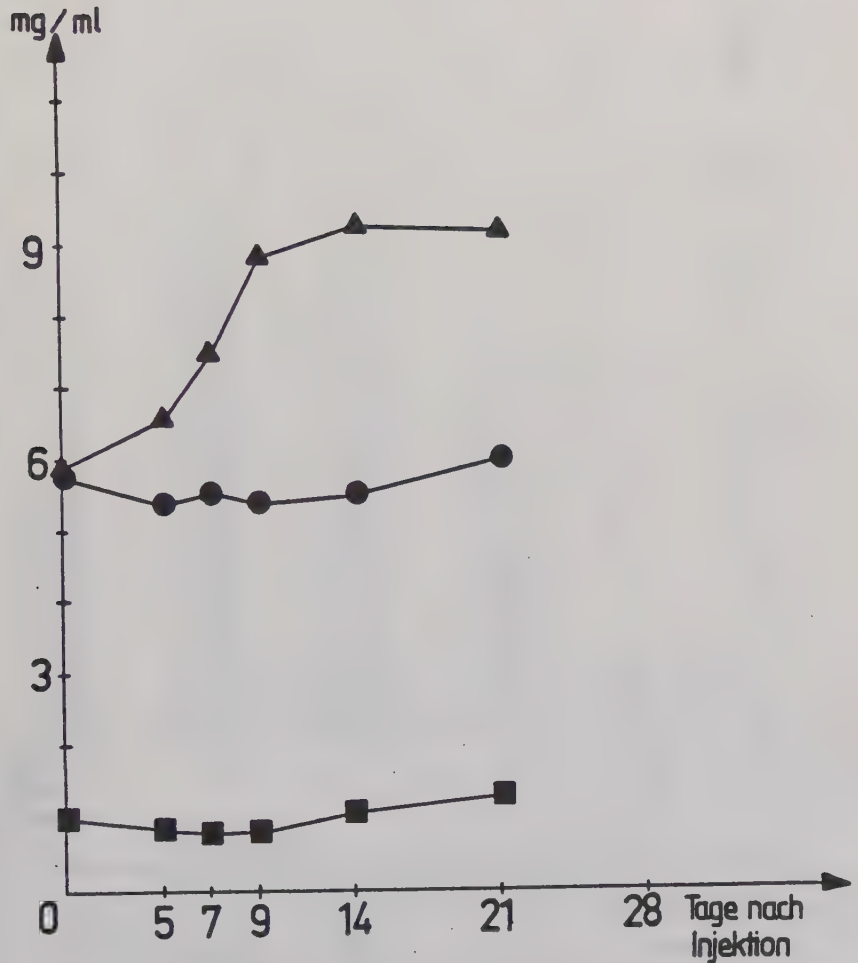


Abb.7 Serumimmunglobulin- Konzentrationen (mg/ml) normogammaglobulinämischer Hühner nach Behandlung mit Levamisol und HSA

IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

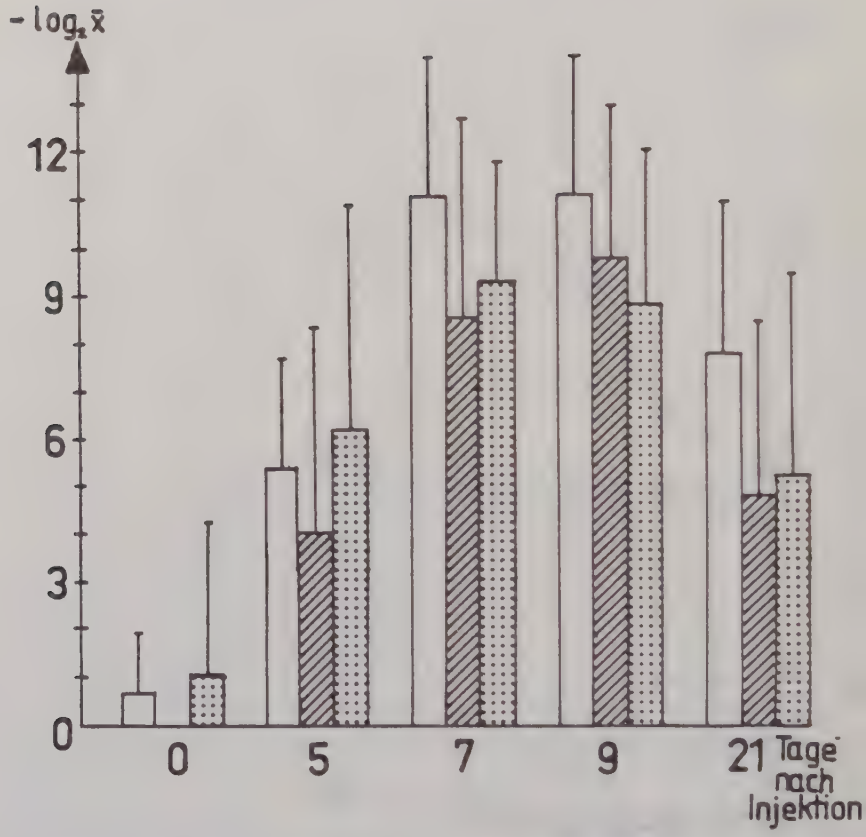


Abb.8 Anti- HSA- Titer ($-\log_2 \bar{x}$) normogammaglobulinämischer Hühner nach Behandlung mit Levamisol und HSA

IgG- Titer IgM- Titer IgA- Titer

als bei der Gruppe dysgammaglobulinämischer Hühner ohne IgG-Antwort.

3.1.4. Dysgammaglobulinämische Hühner nach mehrmaliger Levamisolverabreichung (ohne Abb.)
Bei dieser Gruppe handelt es sich um Tiere, die bereits in vorausgegangenen Versuchen mit Levamisol und HSA behandelt worden waren; unter ihnen war nur ein Reagent, der einen schwachen IgG-Peak zeigte, während die IgG-Serum-Konzentrationen der übrigen Tiere unbeeinflußt blieben. Auch nach sechsmaliger Injektion von Levamisol ohne Antigen in einer Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht im Abstand von je 3 Tagen blieben alle Hühner mit Ausnahme des beschriebenen Reagenten, der wieder einen leichten IgG-Peak aufwies, ohne Beeinflussung.

3.1.5. Normogammaglobulinämische Hühner nach Behandlung mit Levamisol und HSA

3.1.5.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 7)
Die IgG-Konzentrationen steigen vom Versuchsbeginn bis zum 14. Tag um 56 Prozent vom Ausgangswert an, bilden bis zum 21. Tag ein Plateau und fallen dann langsam wieder bis zum 42. Tag nach der Injektion. Hierauf ist wieder ein leichtes Ansteigen zu beobachten. Zwischen Tag 0 und Tag 14 ist der Anstieg signifikant.
Die IgM-Serumgehalte steigen nach einem anfänglichen leichten Absinken vom 14. Tag bis zum 56. Tag signifikant um 25 Prozent vom Ausgangswert an, während ein leichter Anstieg der IgA-Werte vom 9. Tag an mit dem höchsten Wert am 21. Tag keine Signifikanz aufweist.

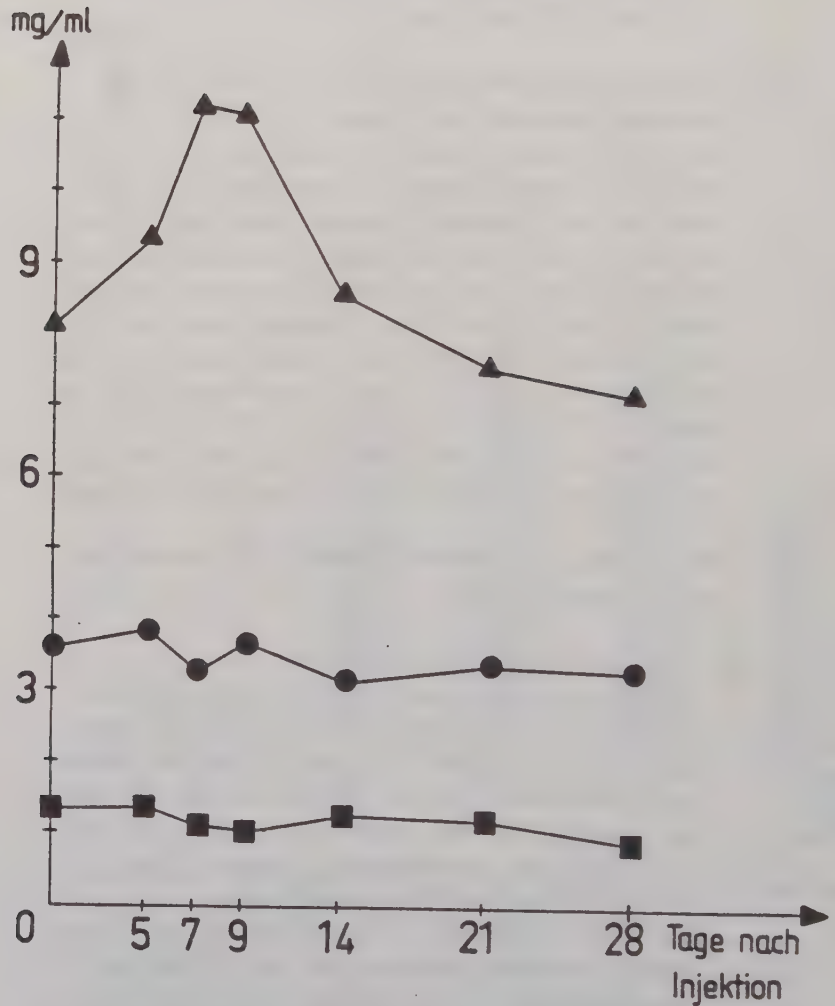


Abb.9 Serumimmunglobulin- Konzentrationen (mg/ml) normogammaglobulinämischer Hühner nach Behandlung mit HSA

IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

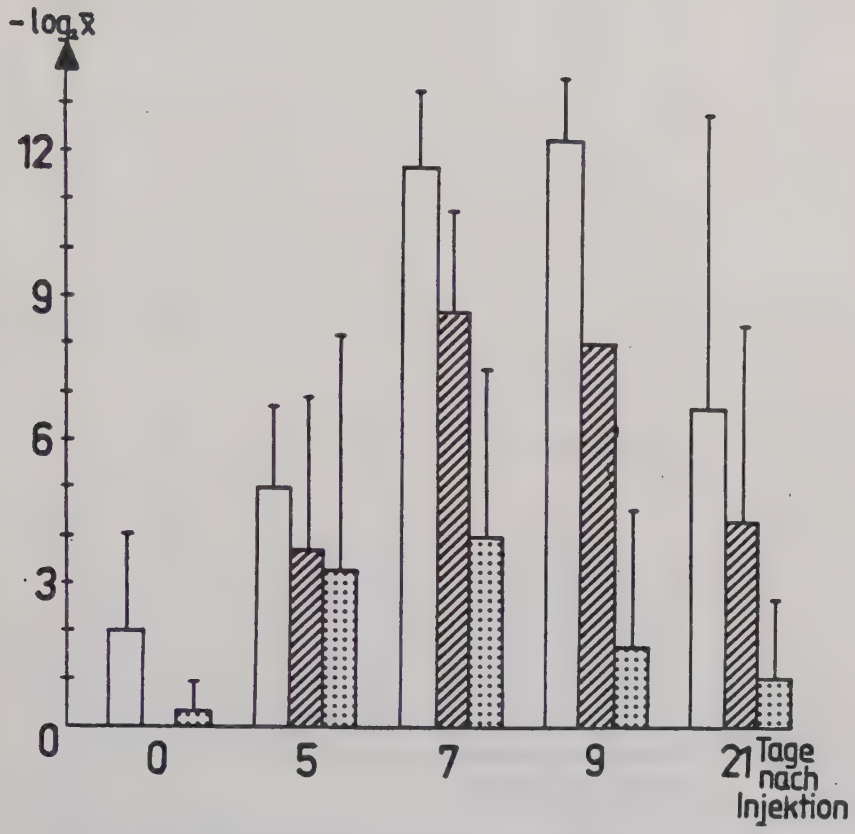


Abb. 10 Anti- HSA- Titer ($-\log_2 \bar{x}$) normogammaglobulinämischer Hühner nach Behandlung mit HSA

IgG- Titer IgM- Titer IgA-Titer

3.1.5.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 8)
Die IgG-Titer sind ebenso wie die IgM-Antikörperwerte am 9. Tag auf ihrem Höchststand. Die IgA-Antikörper erreichen diesen schon am 7. Tage.Im Vergleich zur Gruppe normogammaglobulinämischer Hühner, die nur mit HSA behandelt wurde, steigen die IgA-Titer hier wesentlich höher; am 9. Tag beträgt die Differenz fast 7 Titerstufen und ist signifikant. Auch verglichen mit den Kontrollhühnern, die mit Levamisol und HSA behandelt wurden, werden mehr IgA-Antikörper gebildet; dieser Unterschied ist am 5. Tag nach der Injektion signifikant.

3.1.6. Normogammaglobulinämische Hühner, nur mit HSA behandelt

3.1.6.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 9)
Vom Versuchsbeginn bis zum 7. Tag steigen die IgG-Konzentrationen stark an, bilden bis zum 9. Tag ein Plateau, sinken dann ebenso rasch unter den Ausgangswert und steigen vom 28. Tag an wieder. Das Absinken erfolgt wesentlich schneller als bei der mit Levamisol und HSA behandelten Gruppe.
Die IgM-Werte wie auch die IgA-Konzentrationen erfahren durch HSA keine meßbare Beeinflussung.

3.1.6.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 10)
Die Höhe der IgG- und IgM-Titer unterscheidet sich nicht wesentlich von den entsprechenden Titern der mit Levamisol und HSA behandelten Gruppe. Lediglich die IgA-Antikörpermenge ist, wie oben beschrieben, deutlich geringer. Auch die Zeitpunkte der Gipfel sind gleich, allein

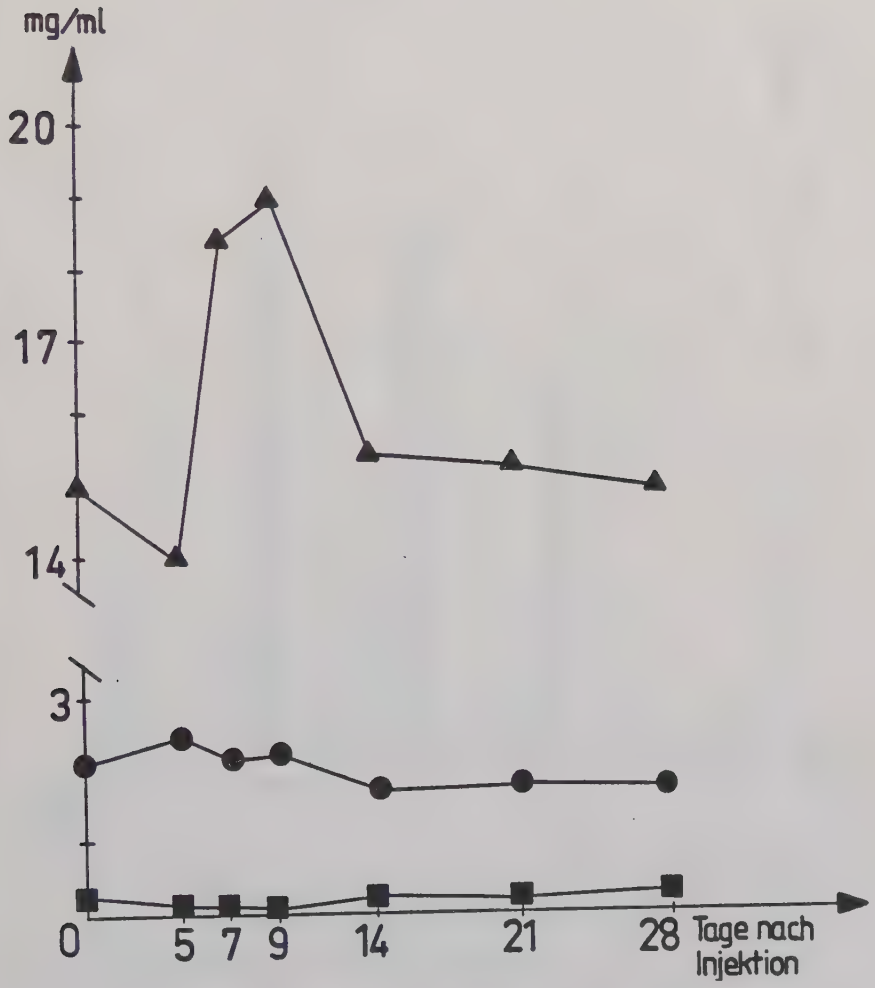


Abb. 11 Serumimmunglobulin- Konzentrationen (mg/ml) von Kontrollhühnern (Alter über 6 Monate) nach Behandlung mit Levamisol und HSA

IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

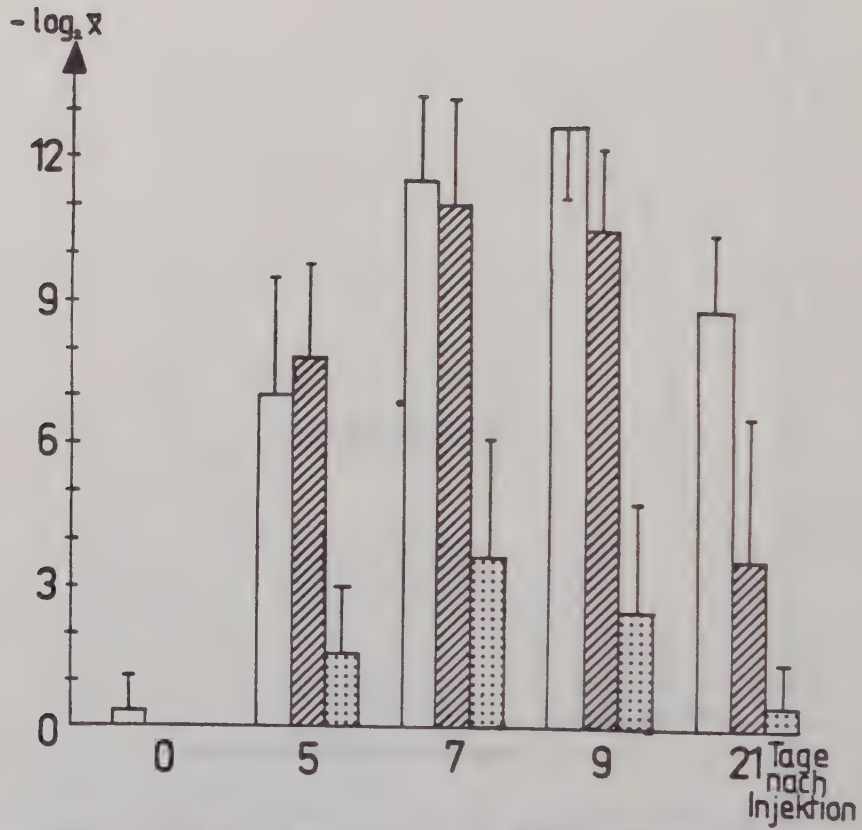


Abb.12 Anti- HSA- Titer ($-\log_2 \bar{x}$) von Kontrollhühnern (Alter: Über 6 Monate) nach Behandlung mit Levamisol und HSA

IgG- Titer IgM- Titer IgA- Titer

der höchste IgM-Titer tritt hier schon am 7. Tag auf.

3.1.7. Kontrollhühner (älter als 6 Monate) nach Behandlung mit Levamisol und HSA

3.1.7.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 11)
Die IgG-Konzentrationen steigen (nach kurzem anfänglichen Sinken) vom 5. bis zum 9. Tag um 27 Prozent vom Ausgangswert signifikant an; hierauf fällt der Spiegel bis zum 35. Tag wieder auf den Ausgangswert. Die IgM-Gehalte steigen bis zum 5. Tag signifikant um 19 Prozent und fallen dann wieder. Der Rückgang der IgA-Konzentrationen vom Tag 0 bis zum 9. Tag um 43 Prozent ist ebenfalls signifikant.

3.1.7.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 12)
Die IgG-Titer steigen bis zum 9. Tag stark an und fallen dann wieder.
Die IgM-Werte erreichen am 7. Tag ihren Höchststand. Sie liegen am 5., 7. und 9. Tag über den Werten der Gruppe dysgammaglobulinämischer Hühner mit IgG-Antwort, am 21. Tag jedoch darunter.
Die IgM-Titer der Gruppe dysgammaglobulinämischer Hühner ohne IgG-Antwort steigen höher als die Titer der Kontrolltiere, Anstieg und Absinken erfolgen jedoch langsamer.
Die IgA-Antikörpermenge nimmt bis zum 7. Tag zu, bleibt jedoch deutlich unter der von vergleichbaren mit Levamisol und HSA behandelten Gruppen dysgammaglobulinämischer und normogammaglobulinämischer Hühner.

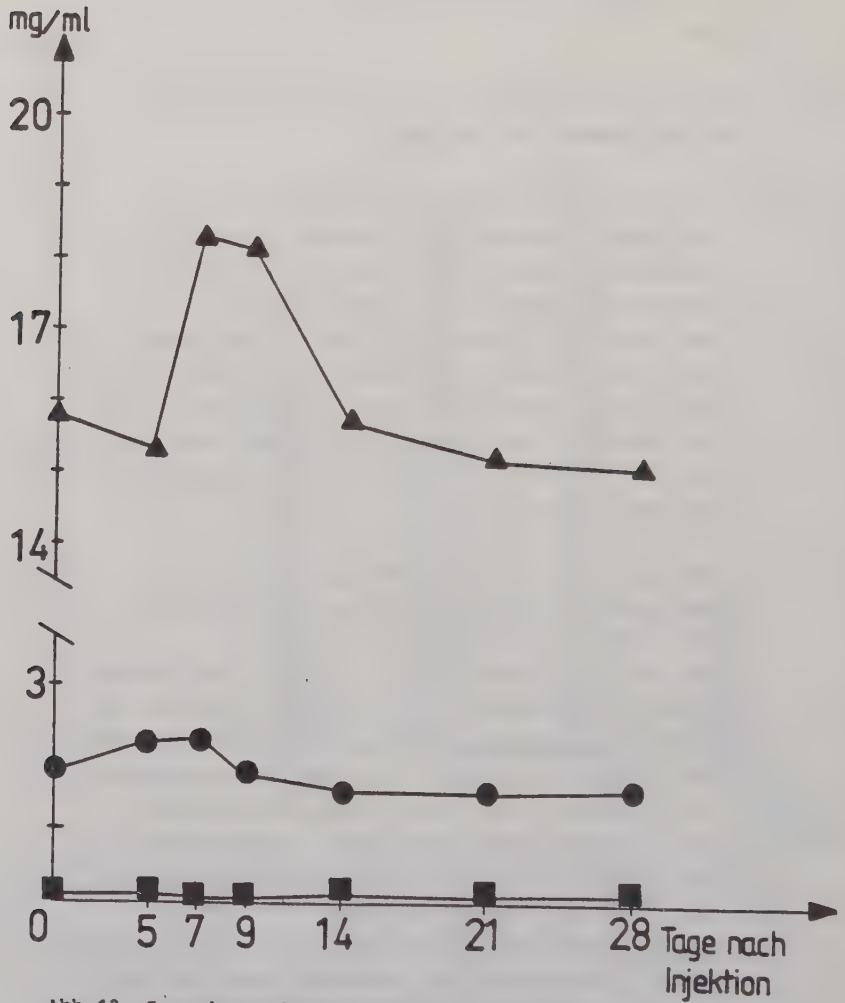


Abb.13 Serumimmunglobulin- Konzentrationen (mg/ml) von Kontrollhühnern (über 6 Monate alt) nach Behandlung mit HSA

IgG: IgM: IgA:

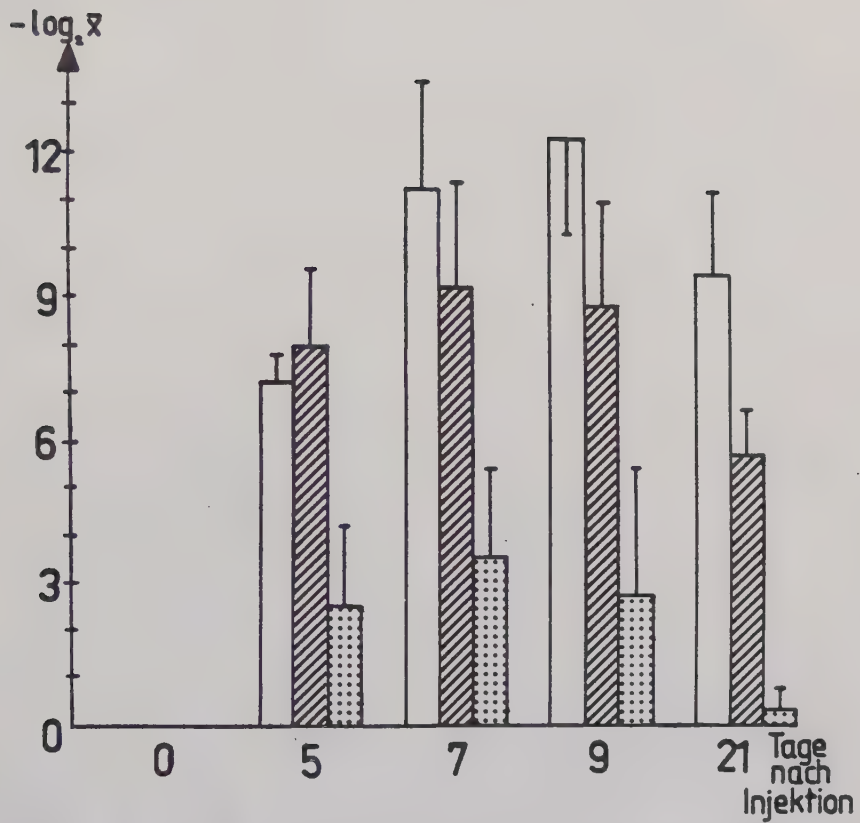


Abb.14 Anti- HSA- Titer ($-\log_2 \bar{x}$) von Kontrollhühnern (über 6 Monate alt) nach Behandlung mit HSA

IgG- Titer IgM- Titer IgA- Titer

3.1.8. Kontrollhühner (älter als 6 Monate), nur mit HSA behandelt

3.1.8.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 13)
Der Verlauf der IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen entspricht dem der mit Levamisol und HSA behandelten Kontrollgruppe.

3.1.8.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 14)
Die Höhe und der Verlauf der Titer entspricht etwa der Kontrollgruppe mit Levamisol und HSA behandelter Hühner; lediglich die IgM-Titer steigen schneller, fallen langsamer und erreichen am 7. und 9. Tag nicht die Titerhöhe der auch mit dem Immunmodulator behandelten Tiere. Die nur mit HSA behandelten normogammaglobulinämischen Hühner zeigen keine höheren IgA-Titer (vgl. im Gegensatz dazu die mit Levamisol und HSA behandelten normogammaglobulinämischen und Kontrollhühner). Die IgM- und IgA-Titer bleiben deutlich unter denen der mit HSA behandelten dysgammaglobulinämischen Gruppe.

3.1.9 Kontrollhühner (jünger als 7 Wochen) nach Behandlung mit Levamisol und HSA

3.1.9.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 15)
Die IgG-Gehalte im Serum steigen vom Versuchsbeginn bis zum 7. Tag, fallen anschließend bis zum 21. Tag unter den Ausgangswert und erreichen am 42. Tag einen zweiten Gipfel, der 36 Prozent über dem Ausgangswert liegt.
Die IgM- und IgA-Werte werden durch die Behandlung nicht wesentlich beeinflußt.

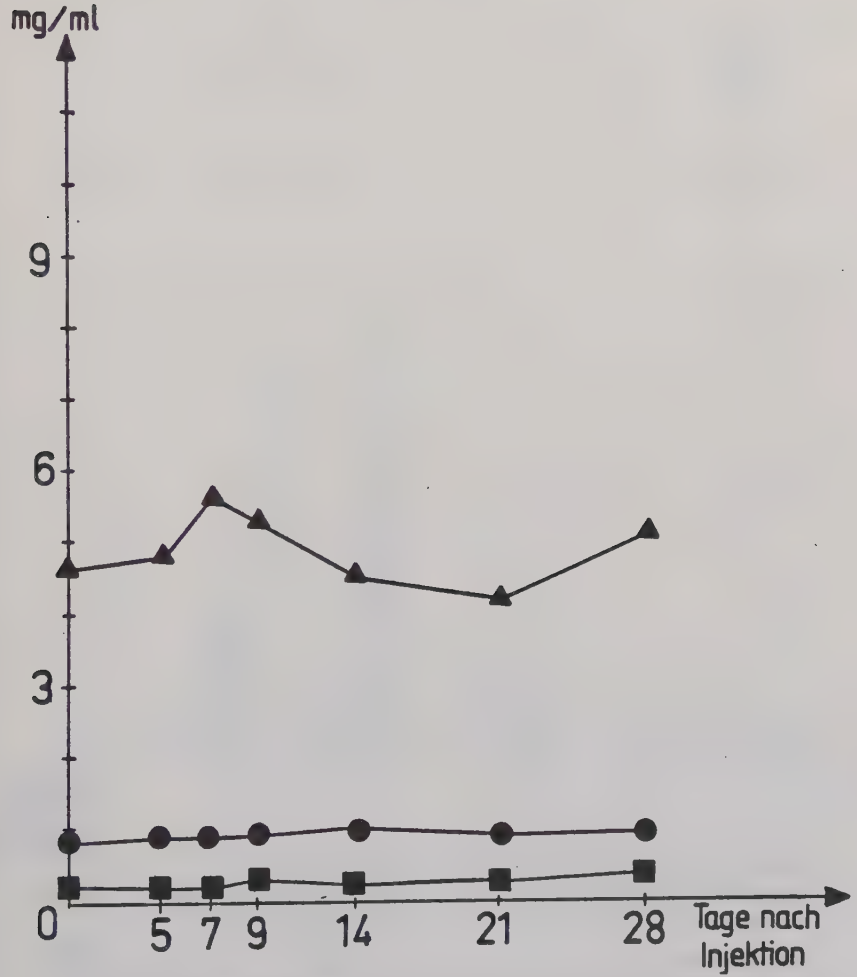


Abb.15 Serumimmunglobulin- Konzentrationen (mg/ml) junger Kontrollhühner (5-7 Wochen alt) nach Behandlung mit Levamisol und HSA

IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

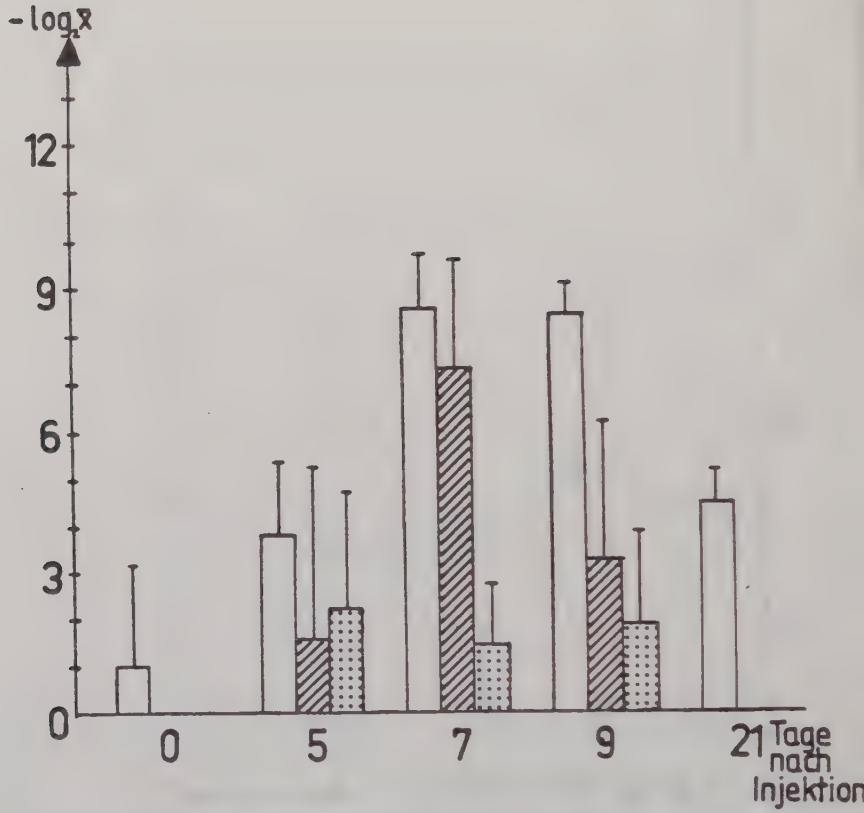


Abb.16 Anti- HSA- Titer ($-\log_2 \bar{x}$) junger Kontrollhühner (5-7 Wochen alt) nach Behandlung mit Levamisol und HSA

IgG- Titer IgM- Titer IgA- Titer

3.1.9.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 16)
Alle Titer liegen niedriger als bei der Kontrollgruppe älterer Hühner gleicher Behandlung. Der Höchstwert der IgG- und IgM-Titer wird am 7. Tag erreicht, jener der IgA-Titer am 5. Tag.

3.1.10. Chirurgisch bursektomierte Hühner (5-10 Wochen alt), mit Levamisol und HSA behandelt

3.1.10.1. Tiere mit einem IgG-Serumgehalt unter 0,3 mg/ml

a) Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 17)
In dieser Gruppe ist vom 5. bis zum 28. Tag ein Rückgang der IgG-Konzentrationen um 50 Prozent zu beobachten, der nicht signifikant ist. Die IgM-Werte steigen vom Versuchsbeginn bis zum 7. Tag an und bleiben mit leichten Schwankungen auf diesem Niveau. Die IgA-Gehalte zeigen eine leichte Tendenz nach unten.

b) Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 18)
Es wurden keine IgA-Titer, nur sehr geringe IgG-Titer am 5. und 7. Tag sowie geringe IgM-Werte am 9. Tag nachgewiesen. Sämtliche vorkommenden Titer liegen an allen Tagen signifikant unter denen der Gruppe bursektomierter Hühner mit einem Serum-IgG-Gehalt über 0,3 mg/ml sowie unter den Titern der mit Levamisol und HSA behandelten jungen Kontrolltiere.

3.1.10.2. Tiere mit einem IgG-Serumgehalt über 0,3 mg/ml

a) Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 19)
Die IgG-Konzentrationen steigen nach anfänglichem kurzen Rückgang vom 5. bis zum 14. Tag an und sinken dann langsam wieder. Es

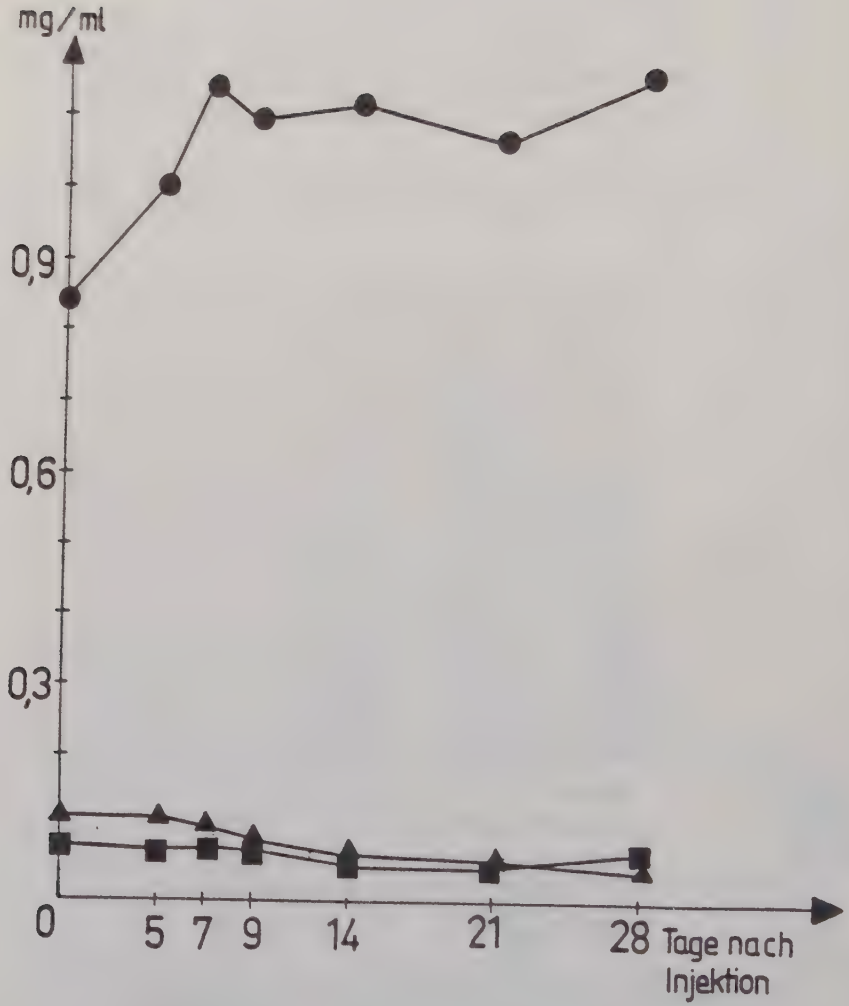


Abb.17 Serumimmunglobulin- Konzentrationen (mg/ml) chirurgisch bursektomierter Hühner (5-10 Wochen alt) mit einem anfänglichen IgG- Serumgehalt unter 0,3 mg/ml, behandelt mit Levamisol und HSA
IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

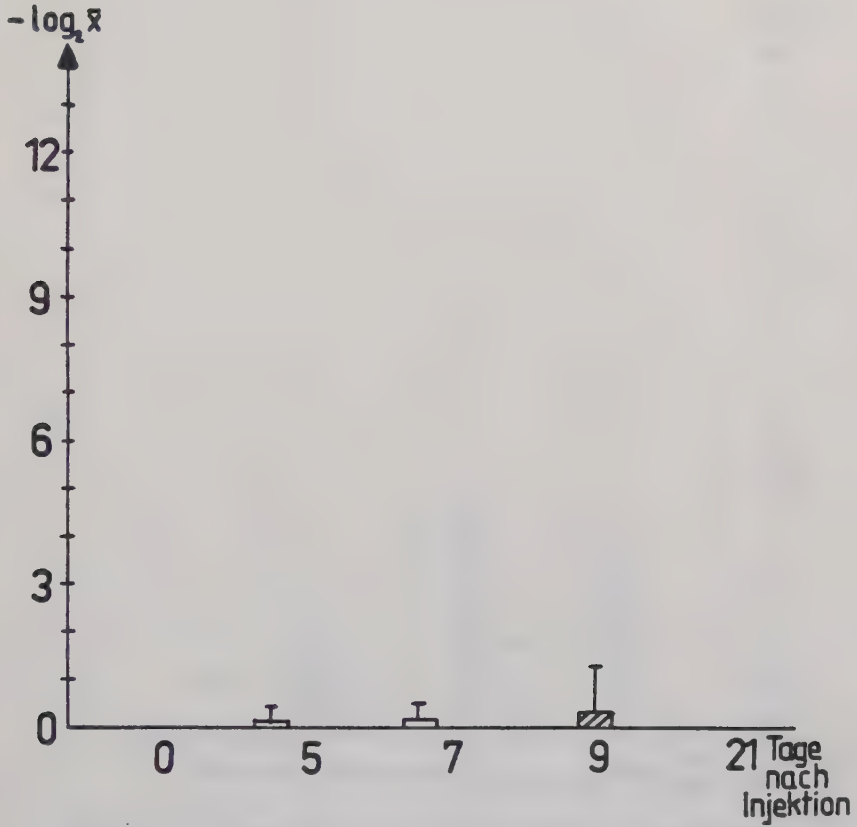


Abb.18 Anti- HSA- Titer ($-\log_2 \bar{x}$) chirurgisch bursektomierter Hühner (5-10 Wochen alt) mit einem anfänglichen IgG- Serumgehalt unter 0,3 mg/ml, behandelt mit Levamisol und HSA.

IgG- Titer IgM- Titer IgA- Titer

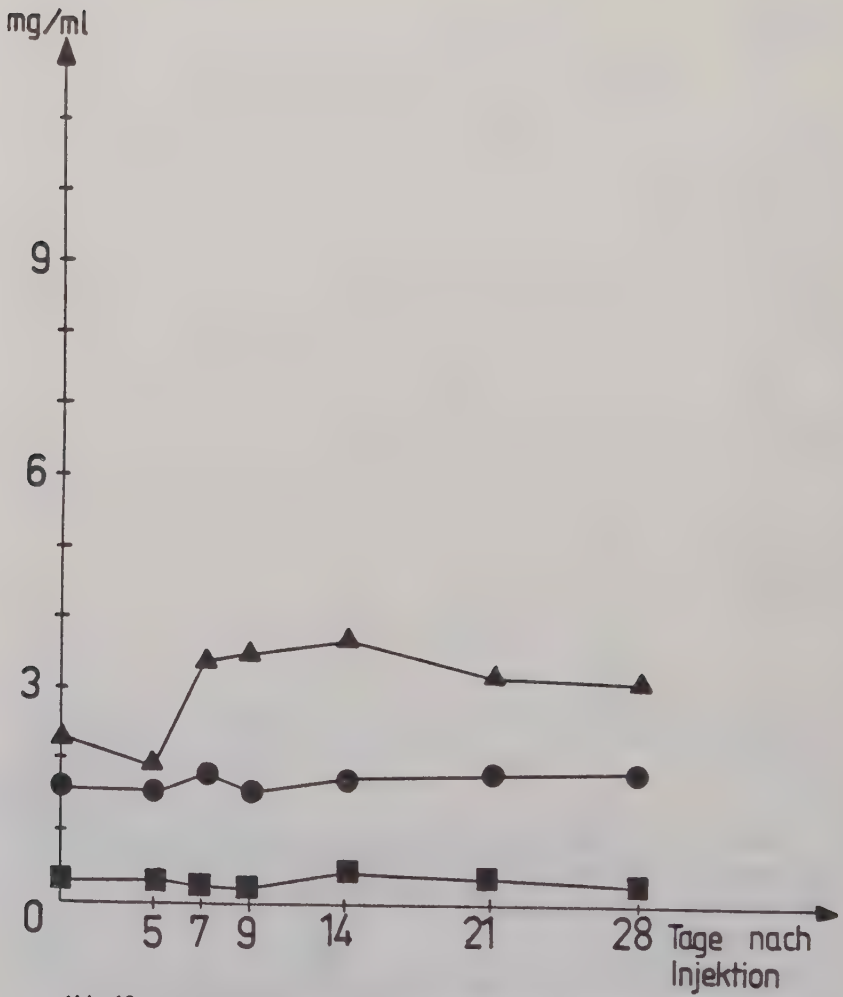


Abb.19 Serumimmunglobulingehalte (mg/ml) chirurgisch bursektomierter Hühner (5-10 Wochen alt) mit einem anfänglichen IgG-Serumgehalt über 0,3 mg/ml, behandelt mit Levamisol und HSA

IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

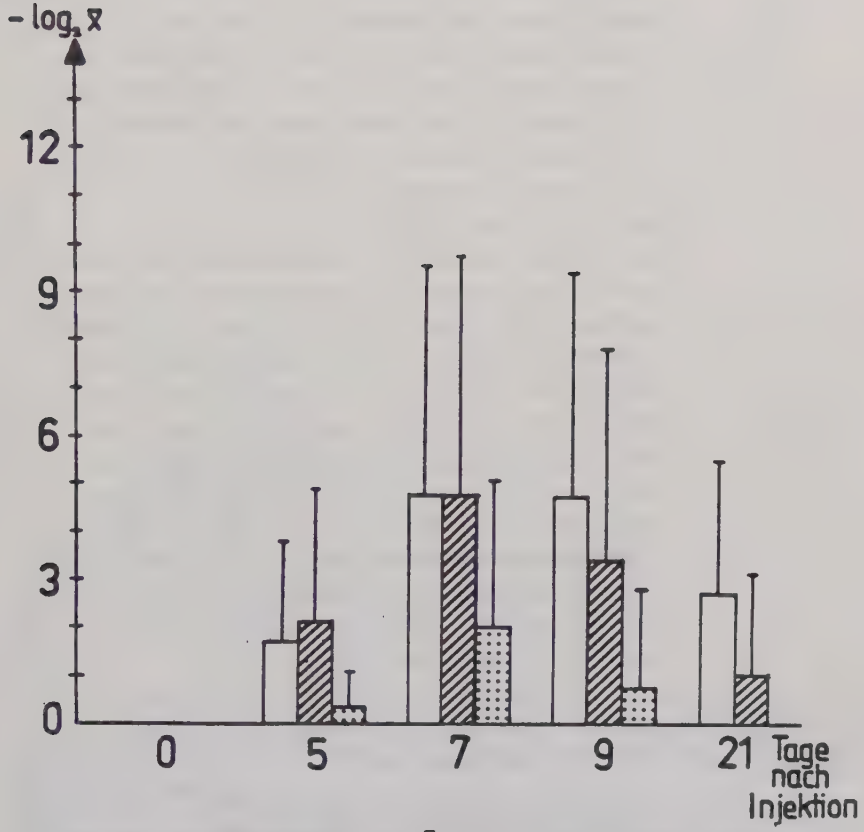


Abb.20 Anti-HSA-Titer ($-\log_2 \bar{x}$) chirurgisch bursektomierter Hühner (5-10 Wochen alt) mit einem anfänglichen IgG- Serumgehalt über 0,3 mg/ml, behandelt mit Levamisol und HSA

IgG- Titer IgM-Titer IgA-Titer

folgt kein 2. Gipfel wie bei der jungen Kontrollgruppe. Die IgM-Werte zeigen am 35. Tag einen kleinen Peak, nachdem ein zögerndes Ansteigen schon ab dem 5. Tag zu beobachten war. Die IgA-Werte erreichen ihren Höchststand am 14. Tag. Alle diese Veränderungen sind jedoch nicht signifikant.

b) Anti-HSA-Titer (Abb. 20)
Alle Werte bleiben unter denen der vergleichbaren Kontrollgruppe, jedoch haben die bursektomierten Tiere relativ zu den IgG-Titern höhere IgM-Werte als die entsprechenden Kontrollhühner. Alle Titer liegen um ein Vielfaches über jenen der bursektomierten Hühner mit niedrigem IgG-Gehalt; es werden Antikörper aller Isotypen gebildet, mit einem gemeinsamen Höchststand am 7. Tag. Die IgA-Titer liegen deutlich höher als bei einer nur mit HSA behandelten Gruppe bursektomierter Tiere, während IgG- und IgM-Titer beider Gruppen einander entsprechen.

3.1.11. Chirurgisch bursektomierte Hühner (5-10 Wochen alt), nur mit HSA behandelt

3.1.11.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 21)
Nach einem raschen Ansteigen der IgG-Gehalte mit Höchstwert am 7. Tag fallen die Werte wieder und bleiben auf einem Niveau über dem Ausgangswert. Auch die IgM-Konzentrationen bilden am 5. Tag einen kleinen Peak, während die IgA-Werte keine deutliche Beeinflussung erkennen lassen.

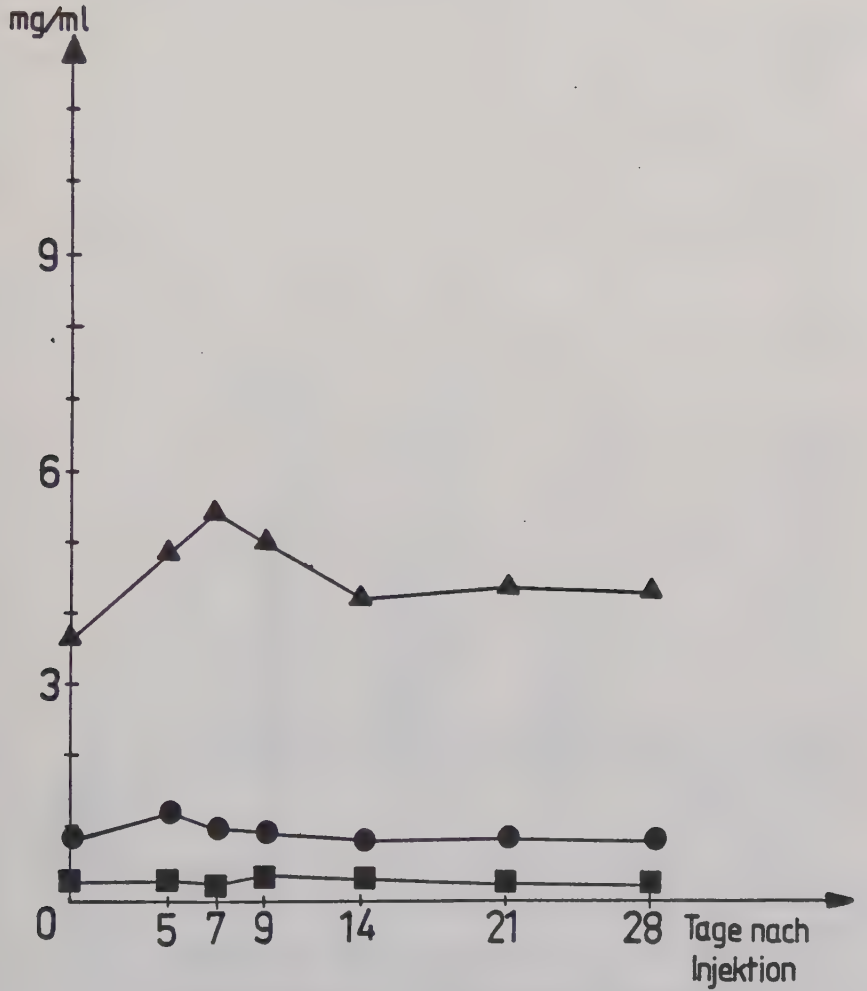


Abb.21 Serumimmunglobulin- Konzentrationen (mg/ml) chirurgisch bursektomierter Hühner (10 Wochen alt) nach Behandlung mit HSA

IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

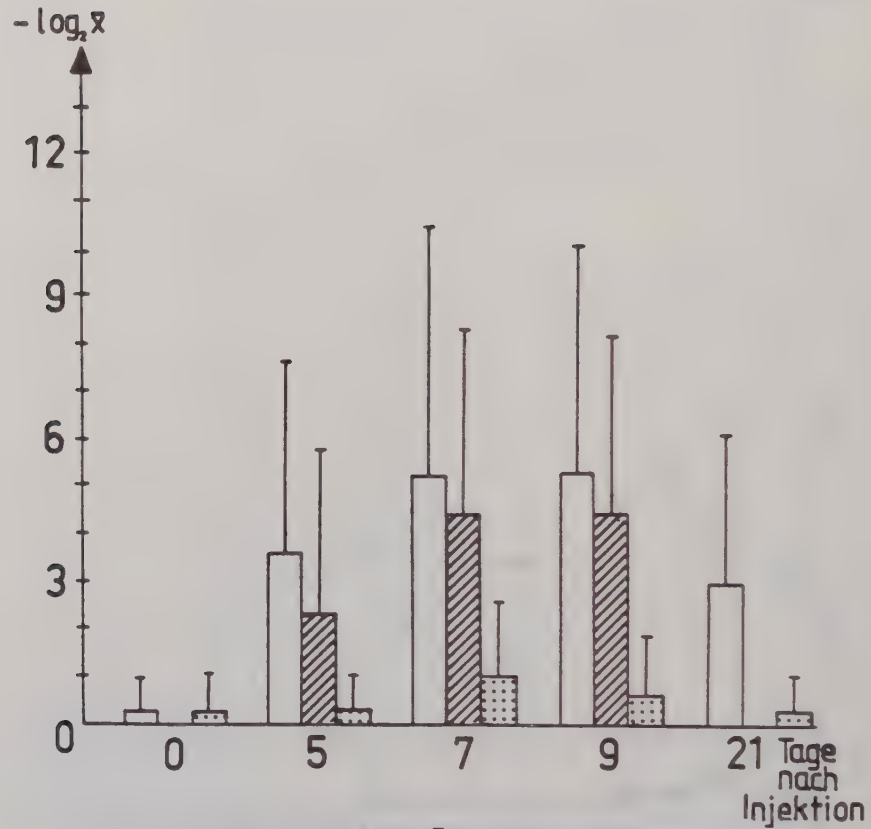


Abb.22 Anti-HSA-Titer ($-\log_2 \bar{x}$) chirurgisch bursektomierter Hühner (10 Wochen alt) nach Behandlung mit HSA

IgG- Titer IgM-Titer IgA- Titer

3.1.11.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 22)
Es werden Antikörper aller drei Immunglobulinklassen gebildet. Lediglich die IgA-Titer liegen um eine Stufe unter den Titern der mit Levamisol und HSA behandelten bursektomierten Tiere mit hohem IgG-Spiegel, die anderen Isotypen werden etwa in gleicher Menge produziert.

3.2. Verlauf der Serumimmunglobulin-Konzentrationen nach Levamisol-Gabe ohne Antigen

3.2.1. Serumimmunglobulin-Konzentrationen bei dysgammaglobulinämischen Hühnern (Abb. 23)
Die IgM-Serumkonzentrationen steigen vom 5. bis zum 7. Tag nach der Injektion an, fallen dann bis zum 21. Tag und zeigen danach wieder einen leichten Anstieg. Dieser Verlauf ähnelt - bis auf den anfänglichen, kurzen Abfall des IgM-Spiegels, der hier nicht so stark ausgeprägt ist - sehr dem Serum-IgM-Verlauf bei den mit Levamisol und HSA behandelten Gruppen dysgammaglobulinämischer Hühner mit und ohne IgG-Antwort. Die IgA- und IgG-Konzentrationen werden nicht beeinflußt.
Beim Vergleich mit den nur mit Levamisol behandelten adulten Kontrollhühnern fällt auf, daß diese statt mit einer Erhöhung der IgM-Konzentrationen mit einem Anstieg des Serum-IgG-Spiegels reagieren.

3.2.2. Serumimmunglobulin-Konzentrationen bei normogammaglobulinämischen Hühnern (Abb. 24)
Diese Tiere zeigen einen leichten, langsamen Anstieg der IgG-Gehalte vom 7. bis zum 28. Tag nach der Injektion von Levamisol. Der kurze IgM-Gipfel am 7. Tag ist hauptsächlich durch 1 Tier verur-

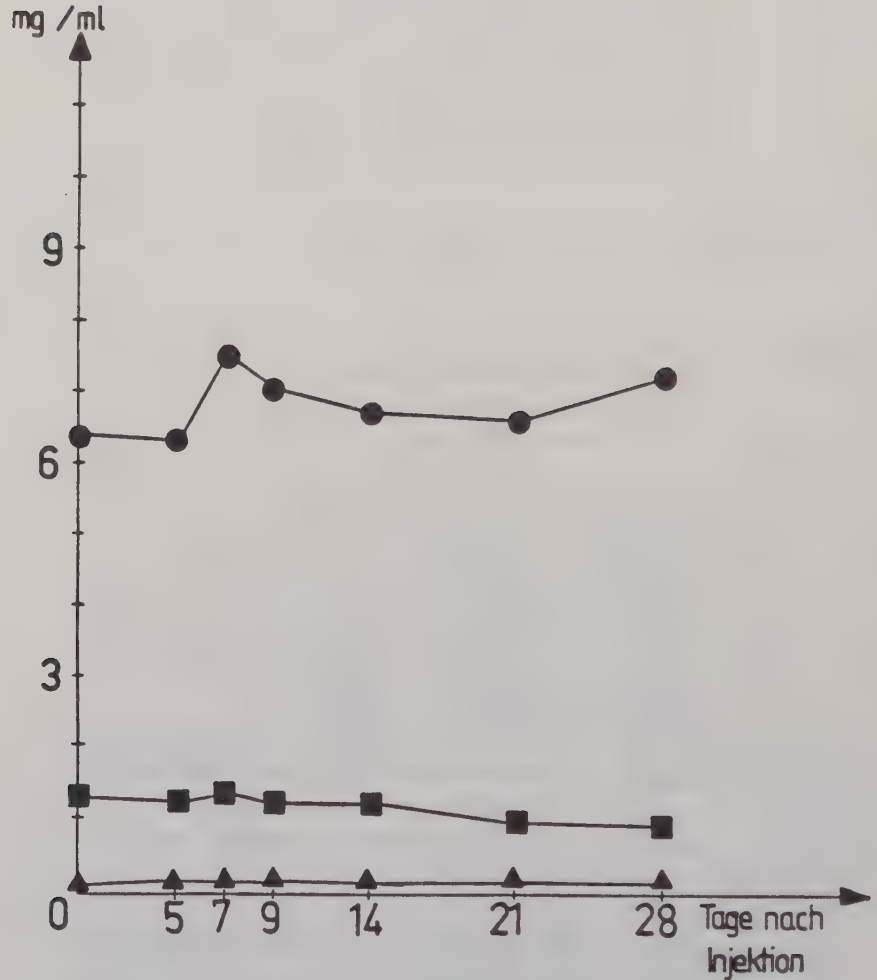


Abb. 23 Serumimmunglobulin-Konzentrationen (mg/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner nach Behandlung mit Levamisol

IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

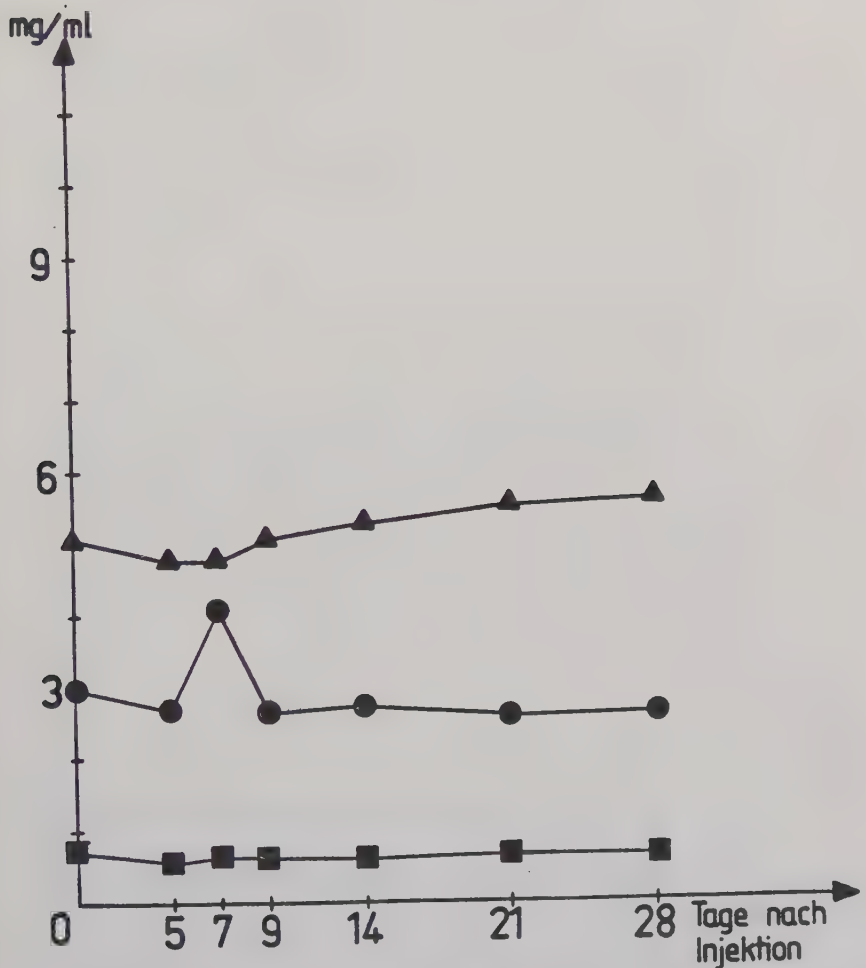


Abb.24 Serumimmunglobulin-Konzentrationen (mg/ml) normogammaglobulinämischer Hühner nach Behandlung mit Levamisol

IgG: ▲——▲ IgM: ●——● IgA: ■——■

sacht und daher nicht signifikant; die Serum-IgA-Konzentrationen werden nicht beeinflußt.
Die mit Levamisol und HSA behandelten normogammaglobulinämischen Hühner zeigen einen vergleichsweise stärkeren und rascheren Anstieg der IgG-Konzentrationen. Auch bei den nur mit Levamisol behandelten adulten Kontrollhühnern ist vom 5. bis 7. Tag ein stärkeres Ansteigen der IgG-Gehalte festzustellen.

3.2.3. Serumimmunglobulin-Konzentrationen bei adulten Kontrollhühnern (Abb. 25)
Bei diesen Hühnern bleiben die IgM- und IgA-Konzentrationen unbeeinflußt. Die IgG-Gehalte lassen einen deutlichen Anstieg vom 5. bis zum 7. Tag erkennen und bleiben nach einem leichten Absinken auf diesem Niveau. Die mit Levamisol und HSA behandelten adulten Kontrollhühner jedoch zeigen einen ca. fünfmal so hohen Anstieg zwischen dem 5. und dem 9. Tag nach der Behandlung.

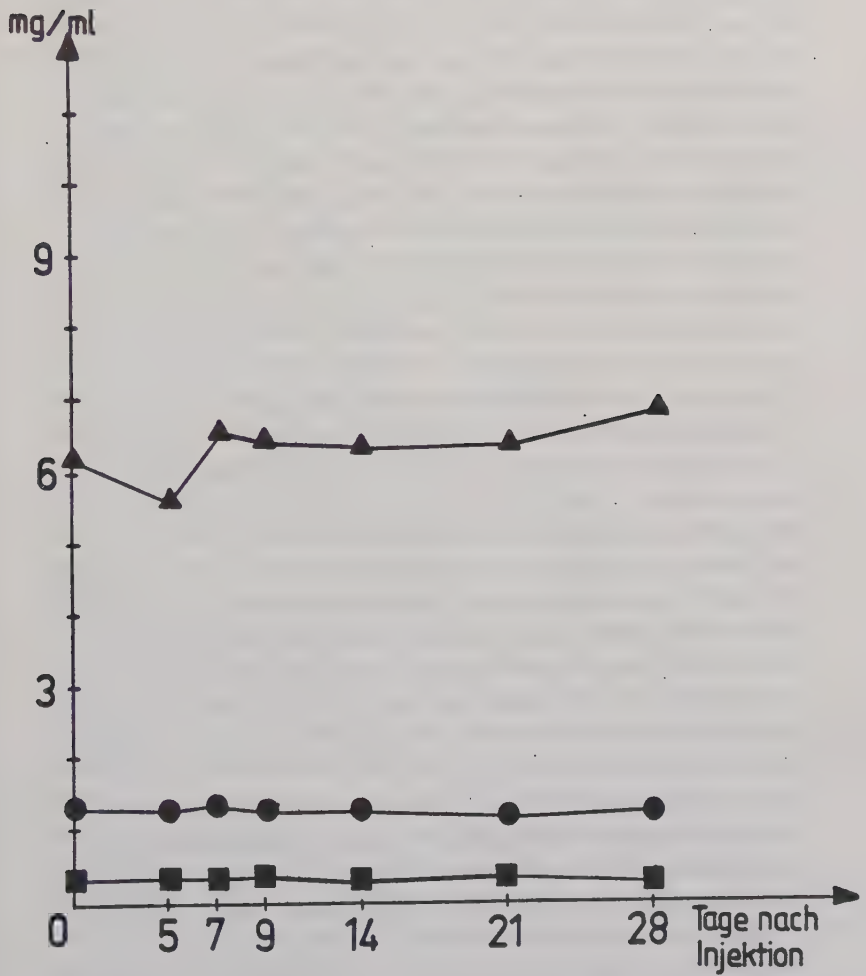


Abb.25 Serumimmunglobulin-Konzentrationen (mg/ml) von Kontrollhühnern (6 Monate alt) nach Behandlung mit Levamisol

IgG IgM IgA

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde mit dem Immunmodulator Levamisol der Versuch einer Restaurierung der IgG-Synthesefähigkeit dysgammaglobulinämischer UM-B19-Hühner unternommen. Levamisol wurde in zwei Dosierungen verabreicht, die im Bereich der in der Literatur beschriebenen therapeutischen Dosierungen liegen (60). SOPPI et al. (61) erhalten eine unterschiedliche Verstärkung der mitogenen Stimulierbarkeit von peripheren Blutlymphozyten beim Huhn; mit einer Dosis von 0.25 mg Levamisol pro kg Körpergewicht wird sowohl die PHA- als auch die ConA-Antwort verstärkt, mit 2.5 mg/kg lediglich die PHA-Antwort. Bei uns zeigten sich bezüglich der Wirkung von Levamisol auf Immunglobulin-Spiegel und Antikörperbildung keine Unterschiede in den zwei Dosierungen.

Da in der Literatur eine Levamisolwirkung ohne gleichzeitige Antigengabe beim Huhn nicht beschrieben ist und um neben einer eventuellen Veränderung des Isotypmusters auch eine spezifische Antikörperbildung untersuchen zu können, wurde gleichzeitig HSA, ein T-abhängiges Antigen (12) in einer Dosierung, von der bekannt ist, daß sie zur Bildung von IgG-Antikörpern führt (65), verabreicht.

SOPPI et al. (61) beschreiben eine Erhöhung der IgG- und IgM-Antikörperantwort gegen BSA, die Antwort gegen T-unabhängige Antigene wird beim Huhn nicht verstärkt (61), bei der Maus wird die IgG-Antwort gegen Schafserythrozyten mehr verstärkt als die IgM-Antwort (54). Bei der Maus kommt es auch ohne gleichzeitige Antigenverabreichung zur Bildung eines Serumfaktors nach Levamisolgabe (allerdings nur kurzzeitig), während beim Kaninchen ein solcher Faktor nur bei der kombinierten Anwendung von Levamisol und Antigen gebildet wird.

Beim Vergleich der hier vorgelegten Ergebnisse bei Kontrollhühnern, die nur mit HSA und solchen, die mit Levamisol und HSA behandelt wurden, zeigt sich - im Gegensatz zu den Ergebnissen von SOPPI et al. (61) - kein Unterschied bezüglich der Antikörperbildung (Abb. 14 und 12). Lediglich die IgG-Produktion ist unter dem Einfluß von Levamisol verstärkt (Abb. 11). Dieses Ergebnis deckt sich eher mit den Aussagen, daß Levamisol nur einen regulierenden Einfluß bei gestörten Verhältnissen hat (60,22) als mit denjenigen von SOPPI et al. (61) und RENOUX et al. (54), die Levamisol eine stimulierende Wirkung zusprechen.
Einen Hinweis darauf, daß Levamisol allein (ohne Antigen) eine Wirkung beim Huhn zeigt, erhält man aus dem Befund des Tieres Nr. 1432 aus der Gruppe der mehrmals mit Levamisol behandelten Hühner, das auf die reine Levamisol-Verabreichung hin mit einem erneuten geringen IgG-Peak antwortet; bei dysgammaglobulinämischen Tieren kommt es nach Levamisolgabe ohne Antigen zu einem geringen Anstieg der Serum-IgM-Konzentrationen (Abb. 23), bei normogammaglobulinämischen und Kontrolltieren zu einem Anstieg der IgG-Spiegel (Abb. 24 und 25), allerdings weit geringer als bei kombinierter Levamisol-/HSA-Behandlung. Die mehrmalige Behandlung wurde durchgeführt, um festzustellen, ob die "non-responder"-Tiere möglicherweise durch länger andauernde Stimulation zu einer IgG-Synthese veranlaßt werden können. Aus den vorliegenden Ergebnissen kann - in Ermangelung genügend großer Tierzahlen - kein Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und der Fähigkeit, auf Levamisol zu reagieren, wie er für Mäuse beschrieben wird (54), entnommen werden.
Die auffälligste Veränderung, die sich auf die kombinierte Verabreichung von Levamisol und HSA zeigte, war die - meist vorübergehende - Synthese von IgG bei ca.

50 Prozent der behandelten dysgammaglobulinämischen UM-B19-Hühner. Es wurden bis zu einem Drittel der normalen Serum-IgG-Konzentrationen synthetisiert, die Bildung von Anti-HSA-Titern der IgG-Klasse kam z.T. den Titern der Kontrolltiere gleich. UM-B19-Hühner sind also grundsätzlich zur - schnell einsetzenden - IgG-Synthese befähigt, d.h. die B_G-Zellen sind wahrscheinlich nur unterdrückt, nicht eliminiert.
Verglichen mit den Kontrollen vollzieht sich die IgG-Antikörperantwort im normalen zeitlichen Ablauf.
CHANH et al. (9) finden bei ihren dysgammaglobulinämischen UCD140-Hühnern in der Zellkultur ebenfalls IgG-synthetisierende B-Zellen, sobald sie Suppressorzellen eliminieren und Helferzellen von Kontrolltieren zusetzen.
Der Verlauf der IgG-Serumkonzentrationen dysgammaglobulinämischer Hühner mit IgG-Antwort nach Behandlung mit Levamisol, in einer Darstellung der Einzeltierverläufe (Abb. 26), erinnert stark an das Bild des "initialen" IgG-Synthesepeaks (Abb. 27) dieser Hühnerlinie in der 3. bis 8. Lebenswoche (41). Hier wie dort scheint ein Suppressormechanismus (möglicherweise derselbe) in Gang zu kommen, sobald die IgG-Konzentration einen gewissen Wert erreicht hat bzw. die Levamisolwirkung nachläßt.
Die Tatsache, daß beide hier verwendeten Levamisoldosen den gleichen Effekt zeigten, läßt sich möglicherweise mit einem Angriff auf die PHA-stimulierbare Zellfraktion erklären, da diese bei SOPPI et al. (61) bei beiden Dosierungen stimuliert wurde; FIEDLER (pers. Mitteilung) findet eine stark verminderte PHA-Stimulierbarkeit bei dysgammaglobulinämischen UM-B19-Tieren. Als Zielzellen für die PHA-Stimulation gelten T-Zellen (23), wahrscheinlich T-Helferzellen.

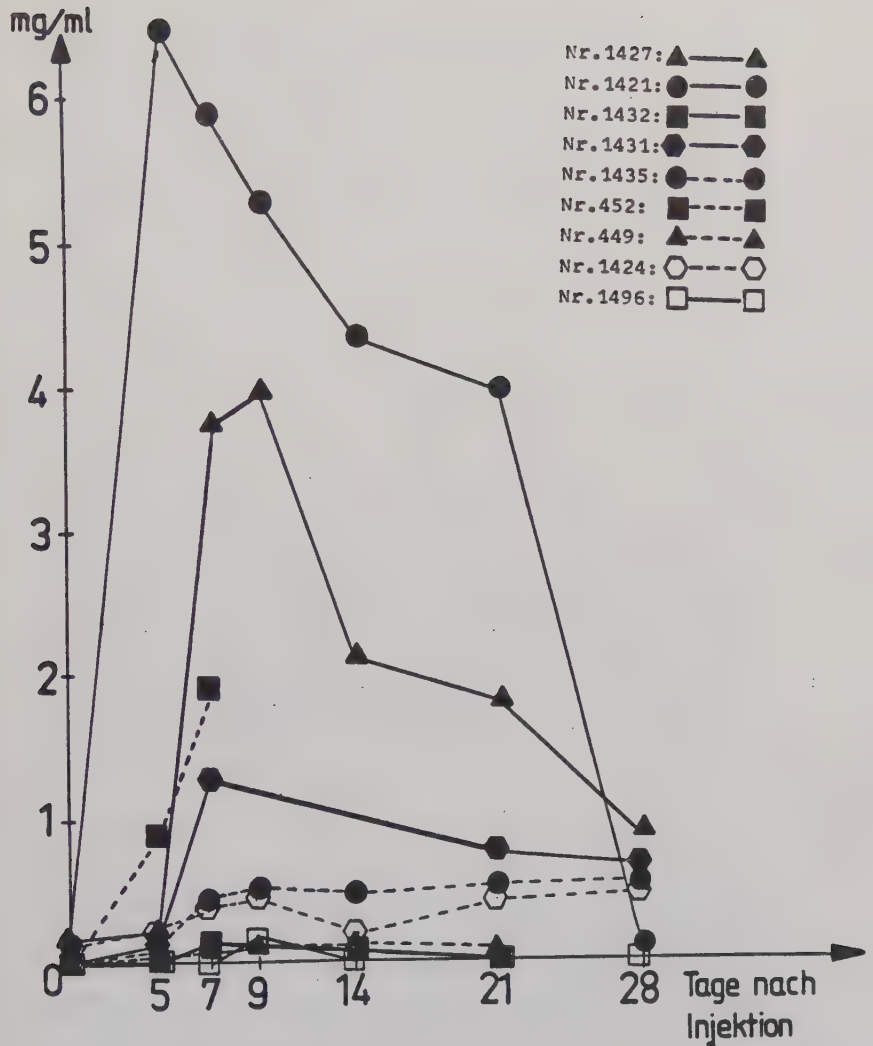


Abb. 26 IgG- Serumkonzentrationen (mg/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner mit IgG- Antwort nach Behandlung mit Levamisol und HSA. Dargestellt sind die Einzeltierverläufe.

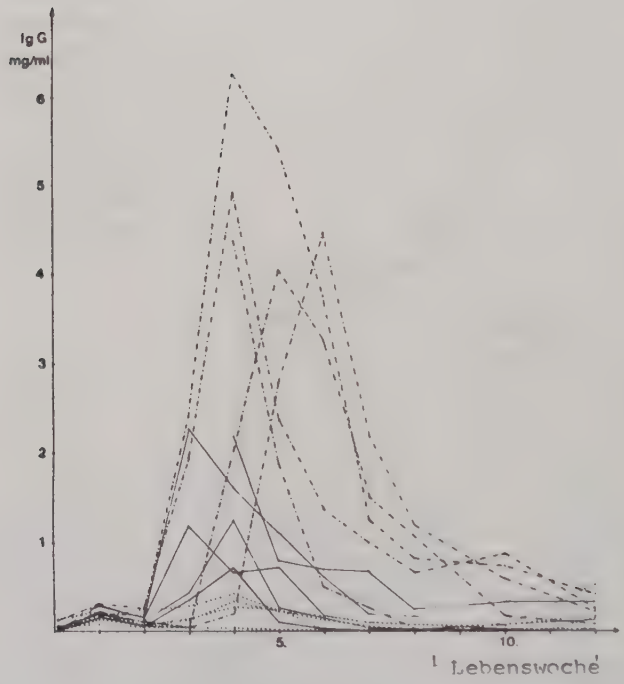


Abb. 27 Serum- IgG- Konzentrationen bei dysgammaglobulinämischen Hühnern mit starkem, mittlerem und fehlendem initialen Peak von der ersten bis zur zehnten Lebenswoche

-·-·-·- starker initialer Peak

——————— mittlerer initialer Peak

····· fehlender initialer Peak

Quelle: Course of Serum-Ig concentrations in B12 chickens of the UM line (LÖSCH et al., 41)

Sowohl bei der Levamisol-induzierten als auch bei der initialen IgG-Synthese hat das entstehende IgG keinen nennenswerten Einfluß auf die überhöhten IgM-Spiegel bei dysgammaglobulinämischen UM-B19-Hühnern, obwohl bekannt ist, daß minimale Mengen IgG zu einer weitgehenden Unterdrückung überhöhter IgM-Spiegel führen (6, 53). Im Falle der initialen IgG-Synthese war diese fehlende Rückkopplung mit der Möglichkeit einer klonalen Restriktion der B_G-Zellen und damit einem "Ersatz" der fehlenden IgG-Spezifitäten durch IgM diskutiert worden (41).
In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, daß zwar der klassische Ablauf einer Antikörperantwort (d.h.: Die IgM-Synthese wird abgelöst durch IgG-Synthese) bei dysgammaglobulinämischen UM-B19-Hühnern nicht vorliegt, da hier die IgM-Antikörper erst am 9. Tag einen Peak zeigen, während dieser für IgG schon am 7. Tag erreicht ist. Die IgM-Titerhöhe bleibt jedoch auch im Falle der dysgammaglobulinämischen Tiere mit IgG-Anstieg 5 Stufen unter der IgM-Antwort dysgammaglobulinämischer Tiere ohne IgG-Anstieg und sogar noch 3 Stufen unter den IgM-Antikörpertitern der entsprechenden Kontrolltiere. Der bei LÖSCH et al. (41) diskutierte mögliche Grund für die erhöhten IgM-Spiegel kann also nicht ausgeschlossen werden.

Auffällig ist, daß bei Tier Nr. 1421 die IgM-Konzentration nach dem Abfallen des IgG-Peaks nochmals auf den doppelten Wert steigt und auch die IgA-Serumkonzentration zum selben Zeitpunkt stark erhöht wird.

Levamisol führt im Bereich der IgA-Antikörper noch zu einer weiteren Stimulierung und nicht - wie im Fall anderer beschriebener Überfunktionen (60) - zu einer Normalisierung. Sowohl bei dys- als auch bei normo-

gammaglobulinämischen UM-B19-Tieren kommt es zu einer um 5 bis 7 log-Titerstufen vermehrten IgA-Antikörpersynthese unter dem Einfluß von Levamisol, während die Kontrolltiere keinerlei Veränderungen bezüglich der Antikörperbildung zeigen.
Frühere Untersuchungen (64) ergaben ebenfalls, daß dysgammaglobulinämische Tiere auf ein T-unabhängiges Antigen durch dessen Adjuvans-Wirkung - neben der Produktion von IgM-Antikörpern - mit der Bildung von IgA-Antikörpern antworten. FcA führt bei dysgammaglobulinämischen UM-B19-Hühnern zur Erhöhung der spezifischen und unspezifischen M- und A-Spiegel (34, 64) und nach LÖSCH et al. (41) haben UM-B19-Tiere frühzeitig erhöhte IgM- und IgA-Spiegel.
Hier liegen Hinweise dafür vor, daß bei UM-B19-Tieren neben einer Unterdrückung der G-Synthesefähigkeit auch ein "hypersensibles" M-A-System vorliegt. Bei Hühnern besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Bildung von IgM- und IgA-Antikörpern; B-Zellen können - zumindest teilweise - in der Peripherie von IgM- auf IgA-Synthese umschalten (und vielleicht auch in umgekehrter Richtung), wobei nicht ausgeschlossen ist, daß die Fähigkeit für diesen "switch" in der Bursa erworben werden muß (46). COOPER et al. (13) beschreiben bei Leucose-Virus-infizierten Hühnern neben einer IgM- eine gleichzeitige IgA-Überproduktion.
Die "ungebremste" IgM- und IgA-Synthese bei UM-B19-Tieren könnte somit auch auf der gestörten Ansprechbarkeit einer einzigen Zellpopulation beruhen, die je nach Art der Stimulation (z.B. mit oder ohne Einschaltung einer T-Zellhilfe) Antikörper des einen oder anderen Isotyps produziert.

Bei bursektomierten Hühnern, bei denen der chirurgische Eingriff zu einer Hypogammaglobulinämie geführt hat,

wird durch Levamisol eine vermehrte Bildung von IgA-Antikörpern induziert (Abb. 20, 22). Auf die IgG-Antikörperbildung, die hier durch eine Verminderung des B_G-Pools eingeschränkt ist, hat Levamisol keinen Einfluß, ebensowenig auf die IgM-Titer.
Bei den bursektomierten Tieren korreliert die Höhe des IgG-Spiegels (die der Größe des verbliebenen B_G-Zellpools entspricht) mit der Höhe des IgG-Antikörpertiters (Tab. A). LERNER et al. (38) finden bei Testosteronpropionat-bursektomierten Tieren ebenfalls eine Korrelation von Serum-IgG und IgG-Antikörpern.
Von den Tieren mit starker Hypogammaglobulinämie ist nur ein Teil fähig, Antikörper gegen HSA zu bilden; bei den restlichen scheinen die entsprechenden Klone mit der Bursektomie entfernt worden zu sein.

(In der Bursa Fabricii läuft eine geordnete, antigenunabhängige Entwicklung der B-Zellklone mit vorgegebener Spezifität in bestimmter Reihenfolge ab; diese Klone verlassen nach der Ausdifferenzierung die Bursa und besiedeln die Peripherie (44, 27)).

Bei dieser Gruppe führt die Stimulation zu einem Absinken der IgG-Spiegel.
Der Grund, warum die bursektomierten Tiere im vorliegenden Fall eine Hypo- und nicht, wie beschrieben, eine Dysgammaglobulinämie entwickelten, läßt sich vielleicht durch die Haltung in relativ keimarmer Umgebung erklären. Bei dysgammaglobulinämischen Patienten konnten die überhöhten IgA- und IgM-Spiegel durch Antibiotikagabe gesenkt werden (25); RAO et al. (53) finden bei pathogenfreier Haltung von Testosteronpropionat-behandelten Hühnern signifikant erniedrigte Serum-IgM-Konzentrationen.

Die Frage ist, wieso es bei einem Teil der UM-B19-Tiere zu einer Unterdrückung der IgG-Synthese kommt. Es scheint sich nicht - wie bei bursektomierten Tieren -

um eine reine klonale Einschränkung des B_G-Pools zu handeln. Bei UM-B19-Tieren besteht kein einfacher Zusammenhang zwischen dem IgG-Spiegel vor der Immunisierung und der IgG-anti-HSA-Antikörperbildung (Tab. B).

Tabelle A: Dysgammaglobulinämische Hühner vor und nach Behandlung mit Levamisol und HSA

Tiernrr.: 438, 449, 1392, 1415, 1418, 1421, 1424, 1427, 1431, 1432, 1435

IgG	0,13	0,13	-	0,10	-	-	0,16	-	-	-	-
Titer	-	1	7	5	2	-	12	-	-	3	7

Tabelle B: Chirurgisch bursektomierte Hühner vor und nach Behandlung mit Levamisol und HSA

Tiernrr.: 112, 113, 116, 117, 254, 292, 295, 298, 946, 948

IgG	0,20	0,19	0,42	0,23	0,29	0,14	4,76	4,43	3,85	0,19
Titer	-	-	-	-	-	-	10	10	-	5
Tiernrr.: 252, 253, 281, 283, 285, 286, 290, 502, 506, 513										
IgG	-	0,60	-	5,90	3,01	0,39	-	-	-	0,07
Titer	-	-	-	10	8	-	-	-	-	1

IgG: Serum-Ig-Spiegel in mg/ml am Tag 0, also vor Versuchsbeginn
Titer: IgG-Antikörper-Titer, ausgedrückt als $-\log_2$ der Verdünnungsstufe, gemessen am Tag des jeweils höchsten Titers

Viele B_G-Zellen sind vorhanden, aber unterdrückt. Diese Supprimierung kann durch FcA nicht aufgehoben werden, aber, im Falle der responder-Tiere, durch Levamisol. Der Grund für die Suppression der IgG-Synthese könnte in einer (eventuell leichten) Verzögerung der embryonalen B_G-Zell-Differenzierung oder Bursaentwicklung liegen. ERICKSON et al. (15) finden eine etwas vorzeitige Rückbildung der Bursa bei UCD140-Hühnern. PEREIRA et al. (51) beschreiben bei vielen cvh-Patienten funktionell unreife, fetale B-Zellen.
BLAESE et al. (5) beschreiben das Entstehen von isotypspezifischen T-Suppressorzellen als Folge der Eliminierung von Bursa- und B-Zellen; BABA und KITA (3) finden andererseits eine Erhöhung der Antikörpersynthese nach Verabreichung von Bursa-Extrakten.

TIZARD (62) schließt daraus, daß die Bursa möglicherweise die Suppressorzellaktivität bremst.
Nicht veröffentlichte Untersuchungen an keimfrei gehaltenen UM-B19-Tieren ergaben weitere Hinweise: Alle Nachkommen von dysgammaglobulinämischen Eltern, die 6 Wochen keimfrei gehalten wurden, entwickelten nach dem Transfer in eine konventionelle Umgebung normale IgG-Spiegel. Bei diesen Tieren war es möglicherweise zu einer postembryonalen Nachreifung des B_G-Systems gekommen, wogegen eine sofortige antigene Stimulierung nach dem Schlupf eine Supprimierung der noch unterentwickelten Zellpopulation - evtl. entsprechend dem Mechanismus einer Toleranzinduktion - auslösen könnte. Auch bei bursektomierten Tieren mit einem stark verminderten B_G-Zellpool kommt es nach Stimulation zu einer völligen Auslöschung der IgG-Spiegel.

Die antigenspezifische T-Helferfraktion (Th_1, nach ROSENBERG und ASOFSKY (56)) scheint bei UM-B19-Tieren voll funktionsfähig zu sein, es werden normale Antikörpertiter gegen T-abhängige Antigene gebildet, ebenso die IgA-spezifische Th_2-Fraktion. Die Wirkung von FcA bzw. seiner aktiven Unterfraktion MDP kann als eine Verstärkung der Th_1-Fraktion verstanden werden (57, 29, 64). Dagegen ist die Wirkung von Levamisol im Hinblick auf die Synthese von IgG bei dysgammaglobulinämischen Tieren eher durch die Einstellung des Gleichgewichts zwischen IgG-spezifischen T-Helfer- und T-Suppressorfraktionen erklärbar.

5. Zusammenfassung

Die Beeinflussung des Immunsystems von dysgammaglobulinämischen und normogammaglobulinämischen Hühnern der Linien UM-B19 im Vergleich zu immunologisch intakten Kontrollhühnern wurde untersucht. In diesen Versuch einbezogen wurden Hühner, die am 19. Tag der Bebrütung chirurgisch bursektomiert wurden, da diese einen der Dysgammaglobulinämie vergleichbaren Immundefekt, jedoch mit bekannter Ursache, aufweisen können. Den verschiedenen Tiergruppen wurde Levamisol in zwei Dosierungen verabreicht, entweder 0,25 oder 2,5 mg/kg Körpergewicht, jeweils kombiniert mit Humanserumalbumin als Antigen. Um auch den Effekt des Immunmodulators (Levamisol) ohne Antigen bzw. den alleinigen Einfluß des Antigens auf das Immunsystem kontrollieren zu können, wurden einige Tiergruppen entsprechend behandelt.

Untersucht wurden die Serum-Ig-Konzentrationen und die Anti-HSA-Titer der Isotypen IgG, IgM und IgA.
Bei 50 Prozent der mit Levamisol und Humanserumalbumin behandelten dysgammaglobulinämischen Hühnern kam es zu einem vorübergehenden Serum-IgG-Anstieg. Die unterschiedlichen Levamisolkonzentrationen zeigten die gleiche Wirkung. Dysgammaglobulinämische Hühner, die auf Levamisol-Verabreichung keinen Anstieg des Serum-IgG-Spiegels erkennen ließen, reagierten mit einem hohen IgA-Antikörper-Anteil.
Mit Levamisol und HSA behandelte normogammaglobulinämische UM-B19-Hühner bildeten deutlich mehr IgA-Antikörper als vergleichbare Kontrolltiere.
Die aufgrund ihres Serum-IgG-Spiegels bei Versuchsbeginn in zwei Gruppen eingeteilten bursektomierten Hühner reagierten auf die Levamisol-Injektion unterschiedlich: Während bei der Gruppe mit niedrigem IgG-Spiegel

(IgG unter 0,3 mg/ml) die Serum-IgG-Konzentrationen sanken, stiegen sie bei der anderen Gruppe (IgG über 0,3 mg/ml) deutlich an.
Die Ergebnisse werden im Hinblick auf die möglichen Ursachen der erblichen Dysgammaglobulinämie diskutiert.

Summary

The influence of levamisole to the immune system of dysgammaglobulinemic and normogammaglobulinemic chickens of the UM-B19 line was investigated in comparison to immunologically intact chickens. The experiments included chickens that were surgically bursectomized on the 19. day of incubation. These may show an immune defect comparable to dysgammaglobulinemia, in this case the cause is however known. Levamisole was applicated in two dosages 0,25 or 2,5 mg/kg body weight, combined with human serum albumin as antigen. Some animal groups were appropriately treated to show the influence of the immune modulator levamisole without antigen and of the antigen alone towards the immune system.
The serum Ig-concentrations and the anti-HSA-titers of isotypes IgG, IgM, IgA were measured. Approximately 50 % of the dysgammaglobulinemic chickens treated with levamisole and HSA showed a temporary IgG increase.

The different levamisole concentrations showed the same effect.
Levamisole-treated dysgammaglobulinemic chickens with no IgG-response, the IgA antibody portion was very high.
Normogammaglobulinemic chickens treated with levamisole and HSA produced significantly more IgA-antibodies than corresponding control chickens.

The bursectomized chickens were divided into two groups respective of their serum IgG levels at the start of the experiments: one group with IgG < 0,3 mg/ml, the other with IgG > 0,3 mg/ml. The IgG concentration decreased in the first group in response to levamisole injection, the latter group showed a marked increase.

The results are discussed with regard to the possible causes of genuin dysgammaglobulinemia.

6. Tabellarischer Anhang

Serumkonzentrationen

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner mit IgA-Antwort nach Gabe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 449, 452, 1421, 1424, 1427, 1431, 1432, 1435, 1496

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35	42	49	56
I g G											
$\bar{x}$	0,04	0,99	1,59	1,50	1,10	0,98	0,39	0,27	0,29	0,34	0,38
s	0,07	1,80	2,16	2,11	1,48	1,33	0,40	0,36	0,38	0,47	0,55
n	9	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8
I g M											
$\bar{x}$	6,84	4,96	5,95	6,44	5,49	7,24	7,77	8,37	8,69	8,24	8,85
s	4,37	2,28	3,21	3,47	4,86	5,36	5,29	5,21	5,30	5,12	5,41
n	9	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8
I g A											
$\bar{x}$	1,03	0,97	1,02	0,95	0,93	1,01	1,03	1,05	1,10	1,09	1,04
s	0,57	0,43	0,52	0,45	0,44	0,58	0,58	0,51	0,49	0,48	0,51
n	9	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner ohne IgG-Antwort nach Gabe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 438, 1392, 1415, 1418, 1498, 1502, 1503

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	
I g G								
$\bar{x}$	0,04	0,04	0,04	0,05	0,04	0,05	0,05	
s	0,05	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,06	
n	7	7	7	7	7	7	7	
I g M								
$\bar{x}$	9,79	8,83	9,64	9,52	9,43	11,09		
s	5,81	3,33	4,30	4,90	4,83	5,98		
n	7	7	7	7	7	5		
I g A								
$\bar{x}$	0,86	0,75	0,78	0,80	0,75	0,78		
s	0,40	0,37	0,35	0,41	0,39	0,43		
n	7	7	7	7	7	7		

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner nach HSA-Gabe

Tiernrr.: 461, 1505, 1506, 1511

Tage nach Injektion	0	2	5	7	9	14	21	28	35
I g G									
$\bar{x}$	0,05	0,06	0,06	0,09	0,08	0,06	0,06	0,06	0,06
s	0,09	0,11	0,12	0,12	0,12	0,13	0,13	0,13	0,13
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4
I g M									
$\bar{x}$	7,54	7,29	7,63	8,63	9,09	8,28	7,52	8,51	9,05
s	2,86	2,52	2,37	3,03	4,02	3,38	3,21	2,62	3,02
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4
I g A									
$\bar{x}$	1,24	0,97		1,31	1,32	1,17	1,26	1,35	1,27
s	0,94	0,70		1,08	1,33	1,07	1,22	1,19	1,12
n	4	4		4	4	4	4	4	4

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner nach Levamisol-Gabe

Tiernrr.: 1512, 1513, 1555, 1560, 1564, 1565, 1566 1568, 1572, 1574, 1575

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28
I g G							
$\bar{x}$	0,03	0,04	0,05	0,04	0,04	0,05	0,05
s	0,06	0,06	0,08	0,06	0,06	0,07	0,07
n	11	11	11	11	11	11	11
I g M							
$\bar{x}$	6,28	6,24	7,51	7,04	6,77	6,67	7,24
s	2,18	2,19	1,88	2,53	1,96	2,38	2,49
n	11	11	11	11	11	11	11
I g A							
$\bar{x}$	1,27	1,23	1,33	1,23	1,22	0,97	0,94
s	0,87	0,88	0,80	0,75	0,78	0,75	0,54
n	11	11	11	11	11	11	11

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum normogammaglobulinämischer Hühner nach Gabe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 417, 418, 422, 424, 426, 437, 440 454, 463, 465, 1227 1256

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	42	49	56	
I g G										
$\bar{x}$	5,95	6,61	7,51	8,97	9,30	9,26	8,14	8,33	8,64	
s	2,90	3,71	2,58	3,96	5,02	6,17	4,18	4,57	5,01	
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
I g M										
$\bar{x}$	5,91	5,45	5,55	5,44	5,50	6,03	6,91	7,13	7,38	
s	3,29	2,99	2,65	2,35	2,77	3,06	4,11	4,32	4,40	
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
I g A										
$\bar{x}$	1,01	0,88	0,82	0,83	1,08	1,33	1,16	1,08	1,10	
s	0,70	0,57	0,55	0,48	0,82	0,91	0,63	0,62	0,71	
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum normogammaglobulinämischer Hühner nach Levamisol-Gabe

Tiernrr.: 1479, 1482, 1490, 1567, 1598, 1600

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35	42	49	56
I g G											
$\bar{x}$	5,04	4,86	4,78	5,07	5,30	5,55	5,67	6,07	6,35	6,07	6,10
s	2,90	2,86	2,71	3,06	3,16	3,45	3,90	4,34	4,30	3,77	3,73
n	6	6	6	6	5	6	5	6	6	6	6
I g M											
$\bar{x}$	3,08	2,72	4,09	2,65	2,71	2,58	2,62	2,39	2,56	2,16	2,15
s	2,38	2,40	4,00	2,60	2,86	2,07	1,77	1,85	1,96	1,42	1,46
n	6	6	6	6	5	6	5	5	6	6	6
I g A											
$\bar{x}$	0,74	0,60	0,71	0,64	0,64	0,71	0,68	0,61	0,57	0,55	0,53
s	0,19	0,16	0,30	0,15	0,19	0,15	0,15	0,15	0,17	0,17	0,19
n	6	6	6	6	5	6	5	5	6	6	6

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum normogammaglobulinämischer Hühner nach HSA-Gabe

Tiernrr.: 444, 471, 474

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35	42	49	56
I g G											
$\bar{x}$	8,15	9,40	11,22	11,07	8,55	7,57	7,17	8,18	7,44	9,33	9,41
s	3,95	4,07	4,78	3,32	2,69	1,47	1,19	2,22	2,19	4,05	2,34
n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
I g M											
$\bar{x}$	3,58	3,86	3,23	3,66	3,17	3,38	3,31	3,43	3,32	3,71	3,49
s	0,99	0,62	0,95	0,85	0,88	1,22	1,19	0,93	1,13	1,33	0,96
n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
I g A											
$\bar{x}$	1,38	1,39	1,15	1,05	1,26	1,22	0,92	1,14	0,82	0,89	0,83
s	0,24	0,40	0,20	0,10	0,31	0,33	0,34	0,14	0,25	0,18	0,14
n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum junger Kontrollhühner (bis 10 Wochen alt) nach Levamisol- und HSA-Gabe

Tiernrr.: 140, 141, 148, 968, 970

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35	42	49	
I g G											
$\bar{x}$	4,61	4,79	5,63	5,32	4,56	4,18	5,16	6,26	6,38	5,52	
s	1,09	1,60	1,73	1,38	1,70	1,64	1,66	1,04	1,57	1,12	
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
I g M											
$\bar{x}$	0,80	0,83	0,83	0,85	0,99	0,89	0,95	1,01	1,06	0,75	
s	0,22	0,19	0,26	0,21	0,25	0,32	0,37	0,63	0,56	0,42	
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
I g A											
$\bar{x}$	0,21	0,20	0,20	0,31	0,25	0,28	0,38	0,34	0,35	0,27	
s	0,15	0,16	0,13	0,32	0,17	0,20	0,20	0,25	0,32	0,26	
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum von Kontrollhühnern (über 6 Monate alt) nach Gabe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 866, 884, 885, 890, 927, 929, 966, 969

Tage nach Injektion	0	2	5	7	9	14	21	28	35
I g G									
$\bar{x}$	15,01	14,88	14,09	18,46	19,00	15,42	15,28	15,CC	14,31
s	2,54	2,41	2,86	2,90	3,73	3,09	3,26	2,65	2,78
n	8	7	8	8	8	8	8	8	7
I g M									
$\bar{x}$	2,13	2,10	2,53	2,20	2,23	1,74	1,76	1,73	1,86
s	0,93	0,93	1,07	0,76	0,85	0,56	0,60	0,59	0,70
n	8	8	8	8	8	8	8	8	7
I g A									
$\bar{x}$	0,28	0,23	0,21	0,17	0,16	0,23	0,21	0,25	0,22
s	0,15	0,10	0,09	0,11	0,13	0,14	0,09	0,17	0,13
n	8	7	8	8	8	8	8	8	8

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum von Kontrollhühnern (6 Monate alt) nach Levamisol-Gabe

Tiernrr.: 951, 956, 957, 958, 959, 962, 965, 967, 977

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	
I g G								
$\bar{x}$	6,11	5,59	6,48	6,36	6,27	6,35	6,78	
s	2,17	3,07	2,83	2,71	2,77	2,53	2,84	
n	9	9	9	9	9	9	9	
I g M								
$\bar{x}$	1,21	1,19	1,25	1,20	1,23	1,13	1,20	
s	0,65	0,60	0,78	0,81	0,75	0,73	0,67	
n	9	9	9	9	9	9	9	
I g A								
$\bar{x}$	0,21	0,21	0,22	0,24	0,18	0,24	0,17	
s	0,13	0,14	0,18	0,21	0,14	0,12	0,12	
n	9	9	9	9	9	9	9	

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum von Kontrollhühnern (älter als 6 Monate) nach HSA-Gabe

Tiernrr.: 869, 881, 892, ö.Nr.

Tage nach Injektion	0	2	5	7	9	14	21	28	35
I g G									
$\bar{x}$	15,86	15,54	15,38	18,31	18,17	15,89	15,31	15,15	14,65
s	4,05	4,32	4,28	2,82	3,45	5,33	4,09	6,34	6,24
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4
I g M									
$\bar{x}$	1,83	1,61	2,20	2,22	1,78	1,56	1,56	1,52	1,57
s	0,41	0,43	0,72	0,62	0,30	0,49	0,61	0,99	1,01
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4
I g A									
$\bar{x}$	0,12	0,16	0,13	0,08	0,09	0,14	0,12	0,13	0,05
s	0,17	0,17	0,16	0,10	0,10	0,18	0,15	0,26	0,10
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum chirurgisch bursektomierter Hühner (5 - 10 Wochen alt) mit einem IgG-Serumgehalt bei Versuchsbeginn unter 0,3 mg/ml nach Gabe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 112, 113, 117, 253, 283, 285, 506, 513, 946, 948

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	
I g G								
$\bar{x}$	0,11	0,11	0,11	0,09	0,07	0,06	0,06	
s	0,11	0,10	0,10	0,09	0,08	0,08	0,08	
n	10	10	10	10	10	10	10	
I g M								
$\bar{x}$	0,84	1,00	1,14	1,10	1,12	1,06	1,15	
s	0,75	0,69	1,07	0,96	1,02	1,05	1,18	
n	10	10	10	10	10	10	10	
I g A								
$\bar{x}$	0,08	0,07	0,08	0,07	0,06	0,06	0,07	
s	0,25	0,22	0,20	0,19	0,20	0,20	0,19	
n	10	10	10	10	10	10	10	

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum chirurgisch bursektomierter Hühner (5 - 10 Wochen alt) mit einer IgG-Serumkonzentration über 0,3 mg/ml bei Versuchsbeginn nach Gabe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 116, 252, 254, 281, 286, 290, 292, 295, 298

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35	49	56	
I g G											
$\bar{x}$	2,23	1,87	3,33	3,43	3,69	3,14	3,09	3,00	2,49	2,57	
s	2,30	1,82	3,91	3,64	4,03	3,70	3,87	3,70	3,08	2,88	
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
I g M											
$\bar{x}$	1,52	1,50	1,69	1,45	1,67	1,68	1,78	1,95	1,64	1,54	
s	1,24	1,30	1,38	1,14	1,21	1,14	1,39	1,43	1,37	1,68	
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
I g A											
$\bar{x}$	0,22	0,23	0,18	0,17	0,37	0,31	0,21	0,32	0,16	0,16	
s	0,35	0,38	0,29	0,26	0,59	0,52	0,34	0,40	0,25	0,25	
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (mg/ml) im Serum chirurgisch bursektomierter Hühner (ca. 10 Wochen alt) nach Gabe von HSA

Tiernrr.: 504, 507, 509, 515, 520, 524, 531, 533

Tage nach Injektion	0	2	5	7	9	14	21	28	35	49	56
I g G											
$\bar{x}$	3,66	4,05	4,90	5,48	5,03	4,28	4,43	4,32	4,38	4,27	4,32
s	2,48	2,33	2,78	3,03	2,83	2,65	3,39	3,91	4,06	4,11	4,40
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
I g M											
$\bar{x}$	0,84	1,13	1,21	1,00	0,92	0,79	0,78	0,77	0,71	0,64	0,68
s	0,70	0,95	0,76	0,81	0,86	0,82	0,83	0,81	0,69	0,64	0,70
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
I g A											
$\bar{x}$	0,31	0,39	0,32	0,29	0,35	0,32	0,23	0,16	0,16	0,14	0,15
s	0,28	0,34	0,29	0,25	0,30	0,29	0,22	0,15	0,15	0,16	0,14
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Anti-HSA-Titer

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (- log) bei dysgammaglobulinämischen Hühnern mit IgG-Antwort nach Habe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 449, 452, 1421, 1424, 1427, 1431, 1432, 1435, 1496

Tage nach Injektion	0	5	7	9	21
IgG-Titer					
$\bar{x}$	0,00	2,56	5,89	5,11	4,11
s	0,00	2,55	3,82	3,26	2,62
n	9	9	9	8	8
IgM-Titer					
$\bar{x}$	0,56	2,78	7,00	7,44	4,22
s	1,67	4,44	5,63	5,98	5,12
n	9	9	9	8	8
IgA-Titer					
$\bar{x}$	2,67	3,22	8,33	8,25	4,38
s	4,09	4,49	4,36	4,86	3,93
n	9	9	9	8	8

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (- log) bei dysgammaglobulinämischen Hühnern ohne IgG-Antwort nach Gabe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 438, 1392, 1415, 1418, 1498, 1502, 1503

Tage nach Injektion	0	5	7	9	21
IgG-Titer					
$\bar{x}$	0,00	0,00	0,14	0,14	0,14
s	0,00	0,00	0,38	0,38	0,38
n	7	7	7	7	7
IgM-Titer					
$\bar{x}$	0,86	1,57	12,00	12,36	10,71
s	2,27	2,70	2,24	1,86	1,38
n	7	7	7	7	7
IgA-Titer					
$\bar{x}$	0,57	1,86	11,14	11,14	8,43
s	1,51	2,34	2,34	2,85	2,76
n	7	7	7	7	7

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (- log) bei dysgammaglobulinämischen Hühnern nach HSA-Gabe

Tiernrr.: 461, 1505, 1506, 1511

Tage nach Injektion	0	5	7	9	21
IgG-Titer					
$\bar{x}$	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
s	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
n	4	4	4	4	4
IgM-Titer					
$\bar{x}$	0,00	1,75	11,25	12,00	10,50
s	0,00	3,50	2,63	1,41	2,08
n	4	4	4	4	4
IgA-Titer					
$\bar{x}$	0,00	0,25	6,25	6,00	3,75
s	0,00	0,50	2,50	2,94	3,59
n	4	4	4	4	4

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (- log) bei normogammaglobulinämischen Hühnern nach Gabe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 417, 418, 422, 424, 426, 437, 440, 454, 463, 465, 1227, 1256

Tage nach Injektion	0	5	7	9	21
IgG-Titer					
$\bar{x}$	0,67	5,33	11,00	11,00	7,83
s	1,23	2,27	2,86	2,80	3,13
n	12	12	12	12	12
IgM-Titer					
$\bar{x}$	0,00	4,00	8,50	9,83	4,83
s	0,00	4,29	4,10	3,19	3,64
n	12	12	12	12	12
IgA-Titer					
$\bar{x}$	1,00	6,17	9,33	8,83	5,08
s	3,16	4,65	2,50	3,24	4,21
n	12	12	12	12	12

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (- log) bei normogammaglobulinämischen Hühnern nach HSA-Gabe

Tiernrr.: 444, 471, 474

Tage nach Injektion	0	5	7	9	21
IgG-Titer					
$\bar{x}$	2,00	5,00	11,67	12,33	6,67
s	2,00	1,73	1,53	1,15	6,11
n	3	3	3	3	3
IgM-Titer					
$\bar{x}$	0,00	3,67	8,67	8,00	4,33
s	0,00	3,21	2,08	0,00	4,04
n	3	3	3	3	3
IgA-Titer					
$\bar{x}$	0,33	3,33	4,00	1,67	1,00
s	0,58	4,93	3,46	2,89	1,37
n	3	3	3	3	3

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (- log) bei jungen Kontrollhühnern (bis 10 Wochen alt) nach Levamisol- und HSA-Gabe

Tiernrr.: 140, 141, 148, 968, 970

Tage nach Injektion	0	5	7	9	21
IgG-Titer					
$\bar{x}$	1,00	3,80	8,60	8,40	4,40
s	2,24	1,48	1,14	0,55	0,55
n	5	5	5	5	5
IgM-Titer					
$\bar{x}$	0,00	1,60	7,20	3,20	0,00
s	0,00	3,58	2,28	2,94	0,00
n	5	5	5	5	5
IgA-Titer					
$\bar{x}$	0,00	2,20	1,40	1,80	0,00
s	0,00	2,39	1,34	2,04	0,00
n	5	5	5	5	5

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (- log) bei Kontrollhühnern (über 6 Monate alt) nach Gabe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 866, 884, 885, 890, 927, 929, 966, 969

Tage nach Injektion	0	5	7	9	21
IgG-Titer					
$\bar{x}$	0,25	7,00	11,50	12,63	8,75
s	0,71	2,39	1,69	1,51	1,49
n	8	8	8	8	8
IgM-Titer					
$\bar{x}$	0,00	7,75	11,00	10,38	3,50
s	0,00	1,90	2,16	1,69	2,98
n	8	8	8	8	8
IgA-Titer					
$\bar{x}$	0,00	1,50	3,63	2,38	0,50
s	0,00	1,41	2,20	2,20	0,76
n	8	8	8	8	8

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (- log) bei Kontrollhühnern (älter als 6 Monate) nach HSA-Gabe

Tiernrr.: 896, 881, 882, o.Nr.

Tage nach Injektion	0	5	7	9	21
IgG-Titer					
$\bar{x}$	0,00	7,25	11,25	12,25	9,50
s	0,00	0,50	2,22	1,89	1,73
n	4	4	4	4	4
IgM-Titer					
$\bar{x}$	0,00	8,00	9,25	8,75	5,75
s	0,00	1,63	2,22	2,22	0,96
n	4	4	4	4	4
IgA-Titer					
$\bar{x}$	0,00	2,50	3,50	2,75	0,25
s	0,00	1,73	1,91	2,22	0,50
n	4	4	4	4	4

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (- log) bei chirurgisch bursektomierten Hühnern (5-10 Wochen alt) mit einem IgG-Serumgehalt bei Versuchsbeginn unter 0,3 mg/ml nach Gabe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 112, 113, 117, 253, 283, 285, 506, 513, 946, 948

Tage nach Injektion	0	5	7	9	21
IgG-Titer					
$\bar{x}$	0,00	0,10	0,10	0,00	0,00
s	0,00	0,32	0,32	0,00	0,00
n	10	10	10	10	10
IgM-Titer					
$\bar{x}$	0,00	0,00	0,00	0,30	0,00
s	0,00	0,00	0,00	0,95	0,00
n	10	10	10	10	10
IgA-Titer					
$\bar{x}$	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
s	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
n	10	10	10	10	10

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (- log) bei chirurgisch bursektomierten Hühnern (5-10 Wochen alt) mit einer IgG-Serumkonzentration über 0,3 mg/ml bei Versuchsbeginn nach Gabe von Levamisol und HSA

Tiernrr.: 116, 252, 254, 281, 286, 290, 292, 295, 298

Tage nach Injektion	0	5	7	9	21
IgG-Titer					
$\bar{x}$	0,00	1,67	4,78	4,78	2,67
s	0,00	2,12	4,79	4,66	2,83
n	9	9	9	9	9
IgM-Titer					
$\bar{x}$	0,00	2,22	4,78	3,44	1,00
s	0,00	2,86	4,99	4,41	2,12
n	9	9	9	9	9
IgA-Titer					
$\bar{x}$	0,00	0,33	2,00	0,67	0,00
s	0,00	0,71	3,12	2,00	0,00
n	9	9	9	9	9

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (- log) bei chirurgisch bursektomierten Hühnern (ca. 10 Wochen alt) nach Gabe von HSA

Tiernrr.: 504, 507, 509, 515, 520, 524, 531, 533

Tage nach Injektion	0	5	7	9	21
IgG-Titer					
$\bar{x}$	0,25	3,63	5,25	5,25	2,88
s	0,71	4,00	5,20	4,68	3,14
n	8	8	8	8	8
IgM-Titer					
$\bar{x}$	0,00	2,25	4,50	3,38	0,00
s	0,00	3,40	3,82	3,66	0,00
n	8	8	8	8	8
IgA-Titer					
$\bar{x}$	0,25	0,25	1,00	0,63	0,25
s	0,71	0,71	1,60	1,19	0,71
n	8	8	8	8	8

7. Literaturverzeichnis

1. Allison, A.G., Davies , A.J.S.
Requirement of thymus-dependent lymphocytes for potentiation by adjuvants of antibody formation.
Nature (Lond.), 233, 330 (1971)

2. Arala-Chaves, M.P., Korn, J.H., Galbraith, G.M.P., Porto, M.T., Smith, C.L., Fudenberg, H.H.
Effects of thymosin and evidence of monocyte suppression of both T- and B-cell functions in two cases of common variable immunodeficiency.
Scand. J. Immunol. 15, 97 (1982)

3. Baba, T., Kita, M.
Effects of extracts of the bursa of Fabricius on IgG antibody production in hormonally bursectomized chickens.
Immunol. 32, 271 (1977)

4. Benedict, A.A., Abplanalp, H.A., Pollard, L.W., Tam, L.Q.
Inherited immunodeficiency in chickens: a model for common variable hypogammaglobulinemia in man?
Adv. Exp. Med. Biol., 88, 197 (1977)

5. Blaese, R.M., Muchmore, A.V., Koski, I., Dooley, N.J.
"Infectious" agammaglobulinemia: suppressor T cells with specificity for individual immunoglobulin classes.
Adv. Exp. Med. Biol., 88, 155 (1977)

6. Britton, S., Moller, G.
Regulation of antibody synthesis against Escherichia coli endotoxin.
I. Suppressive effect of endogenously produced and passively transferred antibodies.
J. Immunol. 100, 1326 (1968)

7. Bryan, B.J., Adler, H.A., Cordy, D.R., Shifrine, M., and Da Massa, A.J.
The avian bursa-independent humoral immune system: serologic and morphologic studies.
Eur. J. Immunol. 3, 9 (1973)

8. Cain, W.A., Cooper, M.D., van Alten, P.J., Good, R.A.
Development and function of the immunoglobulin-producing system
II. Role of the bursa in the development of humoral immunological competence.
J. Immunol. 102, 671 (1969)

9. Chanh, T.C., Benedict, A.A., Tam, L.Q., Abplanalp, H., Gershwin, M.E.
Inherited 7S immunoglobulin deficiency in chickens: presence of suppressor T cells that suppress synthesis of 7S immunoglobulin but not IgM.
J. Immunol. 125, 108 (1980)

10. Choi, Y.S.
Biosynthesis and secretion of antibodies by chicken lymphoid cells
II. Cooperation between carrier-specific T and hapten-specific B-lymphocytes for the development of anti-hapten immune response.
Immunochem. 14, 59 (1977)

11. Claman, H.N., Chaperon, E.A.
Immunologic complementation between thymus and marrow cells
A model for the two-cell theory of immunocompetence.
Transplant Rev. 1, 92 (1969)

12. Cooper, M.D., Peterson, R.D.A., Good, R.A.
Delineation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken.
Nature, 205, 143 (1965)

13. Cooper, M.D., Purchase, H.G., Bockmann, D.E., and Gathings, W.E.
Studies on the nature of the abnormality of B cell differentiation in avian lymphoid leucosis: production of heterogeneous IgM by tumor cells.
J. Immunol. 113, 1210 (1974)

14. Engvall, E., and Perlmann, P.
Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA
III. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes.
J. Immunol. 109, 129 (1971)

15. Erickson, K.L., Gershwin, M.E., Abplanalp, H., Ikeda, R., and Benedict, A.A.
Inherited 7S immunoglobulin deficiency of chickens is associated with bursal degeneration anomalies.
Dev. Comp. Immunol. 6, 105 (1982)

16. Evans, G., and Ivanyi, J.
Antibody synthesis by chicken spleen cells in vitro.
I. Requirements of B cells at various stages after immunization for T cells, macrophages and antigen.
Eur. J. Immunol. 5, 747 (1975)

17. Feldmann, M.
Cell interactions in the immune response in vitro.
II. The requirement for macrophages in lymphoid cell collaboration.
J. Exp. Med., 135, 1049 (1972)

18. Fiedler, H., Lösch, U., Herlyn, D., Hoffmann-Fezer, G.
Die Auswirkungen neonataler Cyclophophamidverabreichung (Cy), chirurgischer Bursektomie (Bx) und kombinierter Behandlung (Cy + Bx) auf die immunologische Leistungsfähigkeit von Küken in verschiedenen Altersstufen.
Zbl. Vet. Med. B 24, 609 (1977)

19. Fiedler, H., Lösch, U., Hála, K.
Establishment of a B-compatible chicken line with normogammaglobulinemia and dysgammaglobulinemia.
Fol. Biol. (Praha), 26, 17, (1980)

20. Fiedler, H., Scheu, M., Kühlmann-Rabens, I., Lösch, U.
Kinetics of delayed-type hypersensitivity (DTH) reactions and Ig levels in FCA-injected dysgammaglobulinemic B 12 chickens.
Immunobiol., 158, 293 (1981)

21. Fitzsimmons, R.C., Garrod, E.M.F., and Garnett, I.
Immunological responses following early embryonic surgical bursectomy.
Cellular Immunol. 9, 377 (1972)

22. Goldstein, G.
Mode of action of Levamisole
J. Rheumatol. 5, 143 (1978)

23. Golub, E.S.
The cellular basis of the immune response
An approach to immunobiology.
Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Mass. (USA)
59 (1977)

24. Grossi, C.E., Lydyard, P.M., and Cooper, M.D.
Unique aspects of immunoglobulin expression during early B cell differentiation in the chicken.
Avian Immunology, Ed: A.A. Benedict, Plenum Press, N.Y. (1977)

25. Hattori, T., Uchiyama, T., Takatsuki, K., Udini, H., Suehiro, Y.
A case of selective IgG-deficiency: analysis of co-culture with normal lymphocytes in vitro.
Clin. Immunol. Immunopath., 18, 95 (1981)

26. Herzenberg, L.A., Okumura, K., Cantor, H., Sato, V.L., Shen, Fung-Win, Boyse, E.A.
T-cell regulation of antibody responses: demonstration of allotype-specific helper T cells and their specific removal by suppressor T cells.
J. Exp. Med. 144, 330 (1976)

27. Hirota, Y., and Bito, Y.
Diverse effects of bursectomy on humoral immune responses in the chicken.
Poultry Science 54, 1524 (1975)

28. Jankovic, B.D., Knezevic, Z., Isakovic, K., Mitrovic, K., Markovic, B.N., and Rajevic, M.
Bursa lymphocytes and IgM containing cells in chicken embryos bursectomized at 52-64 hours of inkubation.
Eur. J. Immunol. 5, 656 (1978)

29. Johnson, A.G., Audibert, F., Chedid, L.
Synthetic immunoregulating molecules: a potential bridge between cytostatic chemotherapy and immunotherapy of cancer.
Cancer Immunol. and Immunotherapy 3, 219 (1978)

30. Katz, D.H.
Lymphocyte differentiation, recognition and regulation.
Academic Press, New York (1977)

31. Kincade, P.W., and Cooper, M.D.
Development and distribution of immunoglobulincontaining cells in the chicken.
J. Immunol. 106, 371 (1971)

32. Kincade, P.W., and Cooper, M.D.
Immunoglobulin A: site and sequence of expression in developing chicks.
Science 179, 398 (1973)

33. Kincade, P.W., Self, K.S., and Cooper, M.D.
Survival and function of bursa-derived cells in bursectomized chickens.
Cell. Immunol. 8, 93 (1973)

34. Klumpner, W.
Verlaufsuntersuchungen über die postnatalen Immunglobulinkonzentrationen im Serum normo- und dysgammaglobulinämischer B12-Hühner.
Dissertation, München (1980)

35. Krantmann, H.J., Stiem, E.R., Stevens, R.H., Saxon, A. and Seeger, R.C.
Abnormal B cell differentiation and variable increased T cell suppression in immunodeficiency with hyper-IgM.
Clin. Exp. Immunol. 40, 147 (1980)

36. L'age-Stehr, J.
Proceedings of the 4th International Congress of Immunology 4, 104 (1980).

37. Lawton, A.R., Kincade, P.W., Cooper, M.D.
Sequential expression of germ line genes in development of immunoglobulin class diversity.
Fed. Proc. 34, 33 (1975)

38. Lerner, K.G., Glick, B., and Mc Duffie, F.C.
Role of the bursa of Fabricius in IgG and IgM production in the chicken: evidence for the role of a non-bursal site in the development of humoral Immunity.
J. Immunol. 107, 493 (1971)

39. Lerman, S.P., Weidanz, W.P.
The effect of cyclophosphamide on the ontogeny of the humoral immune response in chickens.
J. Immunol. 105, 614 (1970)

40. Leslie, G.A.
Ontogeny of the chicken humoral immune mechanisms.
Am. J. Vet. Res. 36, 482 (1975)

41. Lösch, U., Kühlmann, I., Klumpner, W., Fiedler, H.
Course of Serum-Ig concentrations in B12 chickens of the UM line.
Immunobiol., 158, 416 (1981)

42. Lösch, U., Wanke, R., Merkenschlager, M.
Antikörper-Isotypen nach Immunisierung genuin dysgammaglobulinämischer UM-B19 Hühner.
Zbl. Vet. Med. A, 29, 365 (1982)

43. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. et al.
Protein measurement with the Folin Phenolic Reagent.
J. Biol. Chem. 193, 265 (1951)

44. Lydyard, P.M., Grossi, C.E., Cooper, M.D.
Ontogeny of B cells in the chicken
I. Sequential development of clonal diversity in the bursa.
J. Exp. Med. 144, 79 (1976)

45. Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F.
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry, 2, 235 (1965)

46. Martin, L.M., Leslie, G.A.
IgM-forming cells as the immediate precursor of IgA-producing cells during ontogeny of the immunoglobulinproducing system of the chicken.
J. Immunol. 113, 120 (1974)

47. Neveu, P.J.
Stimulation and inhibition of macrophages prior to immunization with a hapten-carrier conjugate.
Immunology 33, 269 (1977)

48. Neveu, P.J.
The effects of thiol moiety of levamisole on both cellular and humoral immunity during early response to a hapten-carrier complex.
Clin. exp. Immunol. 32, 419 (1978)

49. Panigraphy, P.
Immunostimulating effect of levamisole in immunosuppressed turkeys.
Poultry Science 57, 1177 (1978)

50. Panigraphy, B., Grumbles, L.C., Millar, D. et al.
Antibiotic-induced immunosuppression and levamisole-induced immunopotentiation in turkeys.
Avian Diseases 23, 401 (1979)

51. Pereira, S., Webster, D., Platts-Mills, Th.
Immature B cells in fetal development and immunodeficiency: studies of IgM, IgA and IgD production in vitro using Epstein-Barr virus activation.
Eur. J. Immunol. 12, 540 (1982)

52. Perey, D.Y.E., Bienenstock, J.
Effects of bursectomy and thymectomy on ontogeny of fowl IgA, IgG and IgM.
J. Immunol. 111, 633 (1973)

53. Subba Rao, D.S.V., McDuffie, F.C., Glick, B.
The regulation of IgM production in the chick: roles of the bursa of Fabricius, environmental antigens, and plasma IgG.
J. Immunol. 120, 783 (1978)

54. Renoux, G., Renoux, M., Kassel, R.L., Fiore, N.C.
Genetic and epigenetic factors modulate immunostimulation by levamisole in normal and leukemic mice. Evidences for a serum transfer.
Unpublished report, August 1976[1)]

55. Renoux, G., Renoux, M.
Thymus-like activities on T-cell differentiation.
J. exp. Med. 145, 466 (1977)

56. Rosenberg, Y.J., Asofsky, R.
T-cell regulation of isotype expression
The requirement for a second Ig-specific helper T-cell population for the induction of IgG responses.
Eur. J. Immunol. 11, 705 (1981)

1) zu bestellen bei: Janssen Pharmaceutica,
B-2340 Beerse, Belgien

57. Rosenberg, Y.J., Chiller, J.M.
Ability of antigen-specific helper cells to effect a class-restricted increase in total Ig-secreting cells in spleens after immunization with the antigen.
J. exp. Med. 150, 517 (1979)

58. Sachs, L.
Statistische Methoden.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg- New York (1976)

59. Scheidegger, J.J.
Une micromethode de l'immune-électrophorèse.
Int. Arch. Allergy, 7, 103 (1955)

60. Simoens, J., Rosenthal, M., De Brabander, M., Goldstein, G.
Immunoregulation with levamisole.
in: Immunostimulation
ed: Chedid, L., Miescher, P.A., Mueller-Eberhard, H.J.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1980, S.195

61. Soppi, E., Lassila, O., Viljanen, M.K., Lehtonen, G.-P., Eskola, J.
In vivo effect of levamisole on cellular and humoral immunity in normal chickens.
Clin. Exp. Immunol. 38, 609 (1979)

62. Tizard, J.
Avian immune responses: a brief review.
Avian Diseases 23, 290

63. Waksman, B.H.
Adjuvants and immune regulation by lymphoid cells.
Springer Sem. Immunopathol. 2, 5 (1979)

64. Wanke, R.
Untersuchungen zur Immunantwort dysgammaglobulinämischer Hühner der Linie UM-B19.
Dissertation, München (1982)

65. White, R.G.
Immunopotentiation by mycobacteria in complete Freund-type adjuvant as the failure of normal immunological homeostasis.
Ciba Found. Symp. Immunopotentiation 18, 47 (1973)

Bei Herrn Prof. Dr. U. Lösch möchte ich mich herzlich für die Überlassung des Themas und seine stete Bereitschaft zur Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit bedanken. Besonderen Dank gilt es Frau Dr. Ilona Kühlmann-Rabens für ihre intensive Betreuung abzustatten. Auch allen anderen, nicht namentlich genannten Mitarbeitern des Lösch-Labors, die mir mit Rat und Tat geholfen haben, sei gedankt.

Für den zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz danke ich Herrn Prof. Dr. M. Merkenschlager und Herrn Prof. Dr. H. Zucker.

Lebenslauf

23.12.53	geboren in Rosenheim als Sohn von Rudolf und Ursula Storandt, geb. Diller
1960-1964	Grundschule in Rosenheim
1965-1973	Ignaz-Günther-Gymnasium in Rosenheim
1973	Allgemeine Hochschulreife
1973-1974	Wehr- und Zivildienst
1974-1975	Studium der Chemie an der Ludwig-Maximiliansuniversität in München
1975-1980	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
November 1980	Staatsexamen
März 1981	Approbation
seit Mai 1981	Anfertigung der vorliegenden Dissertation
August 1981-April 1982	Teilzeitbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Physiologie, physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München